

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



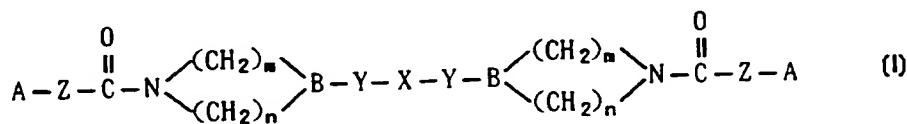
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 211/26, 211/34, 211/58, 213/36, 213/70, 243/08, 295/185, 295/192, 401/06, A61K 31/445, 31/495, 31/55</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/42446</p> <p>(43) 国際公開日 1999年8月26日(26.08.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/00659</p> <p>(22) 国際出願日 1999年2月16日(16.02.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/37650 1998年2月19日(19.02.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 興和株式会社(KOWA CO., LTD.)(JP/JP) 〒460-0003 愛知県名古屋市中区錦三丁目6番29号 Aichi, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 石渡博之(ISHIWATA, Hiroyuki)(JP/JP) 〒272-0824 千葉県市川市菅野1-8-3 Chiba, (JP) 佐藤精一(SATO, Seiichi)(JP/JP) 〒167-0043 東京都杉並区上荻4-4-1-202 Tokyo, (JP) 壁谷源嗣(KABEYA, Mototsugu)(JP/JP) 〒189-0022 東京都東村山市野口町2-17-43-208 Tokyo, (JP) 尾田聡一(ODA, Soichi)(JP/JP) 〒189-0022 東京都東村山市野口町2-17-43 Tokyo, (JP) 服部幸男(HATTORI, Yukio)(JP/JP) 〒300-1216 茨城県牛久市神谷5-32-17 Ibaraki, (JP) 須田 誠(SUDA, Makoto)(JP/JP) 〒305-0035 茨城県つくば市松代5-2-29-404 Ibaraki, (JP)</p>	<p>柴崎 学(SHIBASAKI, Manabu)(JP/JP) 〒305-0074 茨城県つくば市高野台2-6-1, B-103 Ibaraki, (JP) 中尾裕史(NAKAO, Hiroshi)(JP/JP) 〒300-0813 茨城県土浦市富士崎1-1-13-1102 Ibaraki, (JP) 名古屋隆生(NAGOYA, Takao)(JP/JP) 〒300-0841 茨城県土浦市中1300-12 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54)Title: CYCLIC AMIDE COMPOUNDS

(54)発明の名称 環状アミド化合物

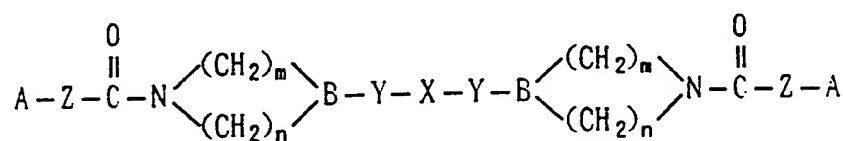


(57) Abstract

Compounds represented by general formula (I) and drugs containing the same, wherein A represents an optionally substituted aromatic compound, etc.; B represents nitrogen or CH; X represents optionally substituted lower alkylene, etc.; Y represents a single bond; Z represents an optionally substituted divalent residue of benzene, etc.; and m and n are each an integer of 1 to 4. Because of having an excellent IgE antibody production inhibitory effect, these compounds are useful as antiallergic agents, etc.

(57)要約

本発明は、次の一般式(1)



(1)

(式中、Aは置換基を有していてもよい芳香族化合物等を示し、Bは窒素原子又はCHを示し、Xは置換基を有していてもよい低級アルキレン基等を示し、Yは単結合等を示し、Zは置換基を有していてもよいベンゼンの2価残基等を示し、m及びnは1乃至4の整数を示す)

で表される化合物及びこれを含有する医薬に関する。優れたIgE抗体産生抑制作用を有するため、抗アレルギー剤等として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦
AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CC 中央アフリカ
CF コンゴ
CG コートジボアール
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェコ
DE ドイツ
DK デンマーク
EE エストニア

ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE ジョージア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GW ギニア・ビサウ
GR ギリシャ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IN インド
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国
KZ カザフスタン
LC セントルシア

LI リヒテンシュタイン
LK スリ・ランカ
LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア
共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン

SG シンガポール
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア
SL シエラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャード
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
UG ウガンダ
UA ウクライナ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴィエトナム
YU ユーゴスラビア
ZA 南アフリカ共和国
ZW ジンバブエ

明 細 書

環状アミド化合物

技術分野

本発明は新規な環状アミド化合物及びこれを有効成分とするアレルギー性免疫疾患等の予防、治療に有用な医薬に関する。

背景技術

免疫グロブリン（Ig）の1種であるIgEは、生体内で免疫細胞がアレルゲンと接触することを引き金として、B細胞から分化したIgE産生細胞によって産生されるアレルゲン特異的な分子である。

IgEはアレルギーの標的臓器で産生され、アレルギー反応における中心的なエフェクター細胞である肥満細胞あるいは好塩基球表面の受容体に結合する（感作状態）。感作後、生体内にアレルゲンが侵入し、特異的IgEと反応することによる刺激を受けた肥満細胞からは、ヒスタミン、ロイコトリエン類、プロスタグランジン類、PAF等のアレルギー性化学伝達物質あるいはトリプターゼ等の傷害性酵素が遊離され、血管の透過性亢進、平滑筋収縮、血管拡張といった即時相のアレルギー反応が惹起される。更に、刺激を受けた肥満細胞からはIL-4等、他の免疫系細胞を直接活性化するサイトカインも分泌される。その結果として好酸球、好塩基球等が組織に浸潤し、これらの炎症細胞が分泌するアレルギー性化学伝達物質やMBP等の組織傷害性タンパク質が遅発相のアレルギー反応を誘発し、アレルギー症状を長引かせ、重症化させる。

このことから、IgEはアレルギー性免疫疾患発症に根本的なところで関与する物質であると考えられる。

そこで、これまでに抗アレルギー剤の開発を目的として、IgE抗体産生抑制

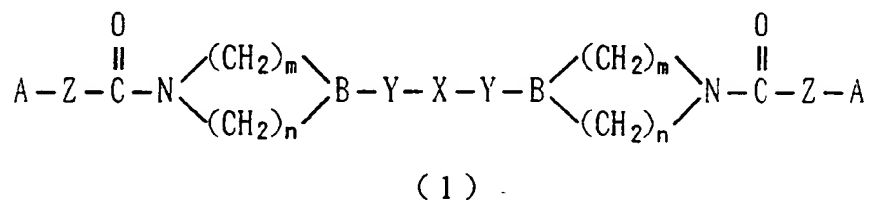
作用を有する化合物がいくつか見出され、報告されているが、必ずしも十分に目的を達成していないのが現状である〔薬理と治療 1994、22(3) 1369、特開平1-106818、特公平7-17506、特開平8-92216、特開平8-109177、WO96/11682〕。

従って、本発明の目的は、強力なIgE抗体産生抑制作用を有する化合物を見出し、これを有効成分とするアレルギー性免疫疾患に有効な医薬を提供することにある。

発明の開示

斯かる事実に鑑み、本発明者らは鋭意研究を行った結果、下記一般式(1)で表される新規な環状アミド化合物、その塩又はこれらの溶媒和物が優れたIgE抗体産生抑制作用を有し、抗アレルギー剤等の医薬として有用であることを見出し本発明を完成した。

すなわち本発明は次の一般式(1)



(式中、Aは置換基を有していてもよい脂肪族環状化合物、置換基を有していてもよい芳香族化合物又は置換基を有していてもよい複素環化合物の残基を示し；

Xは単結合；置換基を有していてもよい低級アルキレン基；置換基を有していてもよい脂肪族環状化合物、置換基を有していてもよい芳香族化合物若しくは置換基を有していてもよい複素環化合物の2価残基；置換基を有していてもよいイミノ基；硫黄原子又は酸素原子を示し；

Yは単結合、低級アルキレン基、イミノ基又は低級アルキルイミノ基を示し；

Zは基-CH=CH-、-C≡C-、-(CH=CH)₂-、-C≡C-CH

$=CH-$ 、 $-CH=CH-C\equiv C-$ 又は置換基を有していてもよいベンゼン、ピリジン、ピリミジン若しくはピラジンの2価残基を示し；

Bは窒素原子又は $=CH-$ を示し；

m及びnは同一又は異なって、1乃至4の整数を示す)で表される化合物、その塩又はその溶媒和物を提供するものである。

また、本発明は上記化合物(1)を有効成分とする医薬を提供するものである。

また、本発明は上記化合物(1)及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

さらに本発明は上記化合物(1)の医薬としての使用を提供するものである。

さらにまた本発明は、上記化合物(1)を投与することを特徴とするアレルギー性免疫疾患の処理方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明において、A又はXで示される脂肪族環状化合物としては、炭素数3～14の飽和又は不飽和の環状炭化水素、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン等のシクロアルカン；シクロペンテン、シクロヘキセン等のシクロアルケン；インデン、インダン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン等の二環性縮合シクロアルケンなどが挙げられる。

芳香族化合物としては、ベンゼン、ナフタレン等の炭素数5～14の芳香族化合物が挙げられる。

複素環化合物としては、ピロリジン、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、ホモピペラジン等の1～3個の窒素原子を含む5～7員複素環化合物が挙げられる。

X又はYで示される低級アルキレン基としては、炭素数1～8の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基が挙げられ、具体的にはメチレン基、エチレン基、プロピレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、

ヘプタメチレン基、オクタメチレン基等が挙げられる。

式(1)中、Aとしてはフェニル基、ナフチル基、ジヒドロナフチル基、インデニル基、ピリジル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基又はイソキノリル基などが特に好ましく、これらの基は1～3個の置換基を有していてもよい。ここで、これらの基の置換基としては、水酸基、ハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子が置換していてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基及び低級アルキルチオ基が例示される。Aとしては低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる1～3個が置換したフェニル基が特に好ましい。

Xで示される低級アルキレン基としては、炭素数1～8の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基が好ましく、炭素数2～4の直鎖アルキレン基がより好ましい。これらは、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基等の置換基を有していてもよい。このうち、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基が置換していてもよい低級アルキレン基が特に好ましい。

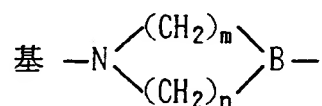
また、Xで示される脂肪族環状化合物の2価残基としては、炭素数5～8のシクロアルカンの2価残基が好ましい。Xで示される芳香族化合物の2価残基としてはフェニレン基、ナフチレン基等が挙げられるが、フェニレン基が特に好ましい。ここでフェニレン基としては、1, 2-フェニレン基、1, 3-フェニレン基、1, 4-フェニレン基のいずれでもよいが、1, 2-フェニレン基、1, 4-フェニレン基が特に好ましい。Xで示される複素環化合物の2価残基としては、ピリジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ホモピペラジン等の2価残基が好ましい例として挙げられる。Xで示される脂肪族環状化合物、芳香族化合物及び複素環化合物の2価残基並びにイミノ基にはハロゲン原子、水酸基、アミノ基又はモノアルキルアミノ基若しくはジアルキルアミノ基が置換していてもよい。

低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、アラルキル基等が置換していてもよい。ここでアルキルアミノ基としては低級アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基としてはジ低級アルキルアミノ基が挙げられる。

Xとしては、炭素数1～8のアルキレン基、置換基を有していてもよい芳香族環状化合物の2価残基又は置換基を有していてもよい複素環化合物の2価残基である場合がより好ましい。

Yとしては、単結合、又は炭素数1～8のアルキレン基がより好ましい。

Zで示されるベンゼン、ピリジン、ピリミジン又はピラジンの2価残基に置換しうる基としては、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、ニトロ基等が挙げられる。Zとしては置換基を有していてもよいベンゼンの2価残基が好ましい。



としては1, 4-ピペラジル基、1, 4-ホモピペラジル基、1, 4-ピペリジル基が特に好ましい。

上記の種々の置換基等において、アルキル基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルキルチオ基等における「アルキル」としては、通常炭素数1～12の直鎖又は分岐鎖のアルキルが挙げられるが、このうち低級アルキル基が好ましい。ここで低級アルキル基としては炭素数1～8の直鎖又は分岐鎖のものが挙げられ、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基及びオクチル基が挙げられるが、このうち炭素数1～6のもの、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-

プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等が特に好ましい。

また、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基等における「アルコキシ」としては、通常炭素数1～12の直鎖又は分岐鎖のアルコキシが挙げられるが、このうち低級アルコキシ基が好ましい。ここで、低級アルコキシ基としては、炭素数1～8の直鎖又は分岐鎖のアルコキシ基が挙げられ、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基等が挙げられる。これらアルコキシ基のうち炭素数1～6のものが好ましい。

アラルキル基としては、ベンジル基、フェニルエチル基、ナフチルメチル基等のC₆₋₁₄アリールC₁₋₈アルキル基が挙げられる。

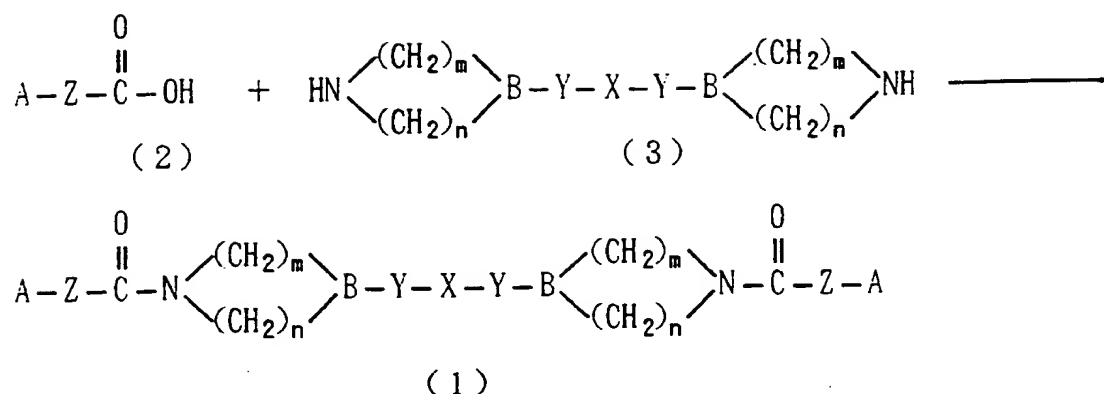
低級アルキルチオ基としては、炭素数1～8のアルキルチオ基が挙げられる。

また、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

本発明の環状アミド化合物(1)の塩としては薬学的に許容し得る塩であれば特に限定されないが、環状アミド化合物(1)が塩基性化合物の場合には、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩等の鉱酸塩；メタンスルホン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩、また、環状アミド化合物(1)が酸性化合物の場合には、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；ピリジン塩、ピコリン塩、トリエチルアミン塩等の有機塩基塩が挙げられる。

また、環状アミド化合物(1)は、水和物等の溶媒和物の形態であってもよい。

本発明の環状アミド化合物(1)は例えば、次の反応式に従って製造することができる。



(式中、A、X、Y、Z、B、m及びnは前記と同じものを示す)

すなわち、カルボン酸(2)とジアミン(3)のアミド化反応によって本発明化合物(1)が得られる。

アミド化反応は通常のアミド化反応を利用することができ、例えば、(a)カルボン酸(2)とジアミン(3)を、溶媒中縮合剤の存在下、好ましくは縮合剤と塩基の存在下に反応させる方法、又は(b)カルボン酸の反応性誘導体とジアミン(3)を溶媒中で好ましくは塩基の存在下で、反応させる方法などを適用することが好ましい。

これらの反応で用いられる溶媒としては、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、塩化メチレン、ジクロロエタン等を挙げることができる。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基あるいは炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基などを使用することができる。縮合剤としては1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-モルホリノエチルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、ジエチルリン酸シアニド、ジフェニルホスホリルアジド、塩化ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジン)ホスフィニル、ヨウ化2-クロロ-1-メチルピリジニウム等を使用することができる。また、カルボン酸の反応性誘導体としては、酸塩化物等の酸ハロゲン化物、酸アジド、対称酸無水

物、ピバリン酸等との混合酸無水物、シアノメチルエステル、p-ニトロフェニルエステル等の活性エステル等を使用することができる。

アミド化反応は、(a)法、(b)法の何れの場合も0℃～100℃の反応温度で、30分～30時間カルボン酸(2)又はその反応性誘導体とジアミン(3)を反応させることによって終了する。反応液から化合物(1)の単離・精製は通常の方法を利用できるが、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種のクロマトグラフィー等に付して単離・精製することができる。

このようにして得られた化合物(1)は通常の方法で酸付加塩又は塩基塩とすることができる。

また、反応溶媒、再結晶溶媒などの溶媒和物、特に水和物としてもよい。

本発明の環状アミド化合物(1)は、後記試験例で示すように優れたIgE抗体産生抑制作用、更にIL-4産生抑制作用、IL-5産生抑制作用を有するので、種々のアレルギー性免疫疾患、例えば喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、炎症性大腸疾患、接触性皮膚炎、アレルギー性眼疾患等の各種アレルギー性疾患の予防、治療用の医薬として有用である。

本発明の環状アミド化合物(1)又はその塩は、常法により、薬学的に許容される無機又は有機の担体を加えて、医薬組成物、例えば固体、半固体、液体等の種々の経口投与剤又は非経口投与剤とすることができる。

経口投与のための製剤としては、錠剤、丸剤、顆粒剤、軟・硬カプセル剤、散剤、細粒剤、粉剤、乳濁剤、シロップ剤、ペレット剤、エリキシル剤等が挙げられる。非経口投与のための製剤としては、注射剤、点滴剤、輸液、軟膏、ローション、トニック、スプレー、懸濁剤、油剤、乳剤、坐剤、点眼剤等が挙げられる。

本発明の有効成分を製剤化するには、常法に従えばよいが、必要により界面活性剤、賦形剤、着色剤、着香剤、保存料、安定剤、緩衝剤、懸濁剤、等張剤その他を適宜使用することができる。

環状アミド化合物(1)又はその塩の投与量は、その種類、治療ないし予防対

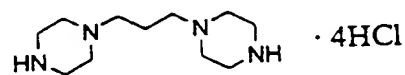
象疾病の種類、投与方法、患者の年齢、患者の性別、患者の体重、処理時間等によって相違するが、0.01～1000mg/kg-体重/日の量で投与することができる。これは日に一回あるいは数回、例えば2～6回に分けて投与することができる。

実施例

以下、本発明を実施例より更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

参考例1

1, 3-ビス(1-ピペラジニル)プロパン四塩酸塩⁽¹⁾の製造



1-ホルミルピペラジン2.5g(22mmol)のジメチルホルムアミド(5mL)溶液に1,3-ジブロモプロパン1.0mL(9.9mmol)及び炭酸カリウム2.0g(15mmol)を加え、60℃の浴内で20時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮し、得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、1,3-ビス(4-ホルミル-1-ピペラジニル)プロパン2.13g(収率81%)を無色油状物として得た。

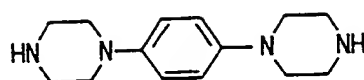
上記の操作で合成した1,3-ビス(4-ホルミル-1-ピペラジニル)プロパン950mg(3.5mmol)のメタノール(18mL)溶液に濃塩酸6.0mL(72mmol)を加え、65℃の浴内で6時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた粗結晶をエタノール及びジエチルエーテルで洗浄することにより標題化

合物 960 mg (収率 76%) を無色結晶性粉末 (融点 260°C (分解)) として得た。

(1) GB 840358 1957

参考例 2

1. 4-ビス(1-ピペラジニル)ベンゼンの製造:



1-クロロ-4-ニトロベンゼン 2.0 g (13 mmol) のジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液に 1-ベンジルピペラジン 2.8 mL (16 mmol) 及び炭酸カリウム 2.3 g (17 mmol) を加え、100°C の浴内で 7 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮し、得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-1-ニトロベンゼン 2.9 g (収率 76%) を無色油状物として得た。

塩化カルシウム 665 mg (6.0 mmol) の水-エタノール-酢酸 (12 mL-55 mL-1.2 mL) 溶液に、上記の操作で合成した 4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-1-ニトロベンゼン 2.6 g (8.9 mmol) 及び亜鉛末 3.2 g (48 mmol) を加え、110°C の浴内で 15 分間攪拌還流した。セライトを用いた吸引濾過により反応混合物から不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮することにより得られた粗結晶をベンゼン-n-ヘキサンから再結晶し、4-(4-ベンジル-1-ピペラジ

ニル) アニリン 2.3 g (収率 96%) を微褐色針状晶 (融点 137-138 °C) として得た。

上記の操作で合成した 4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル) アニリン 1.1 g (4.1 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液にビス (2-クロロエチル) アミン塩酸塩 534 mg (3.0 mmol) 及びヨウ化ナトリウム 3.0 g (20 mmol) を加え、70 °C の浴内で 13 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた濃縮残渣に 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮し、得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、不純物を含む 4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-1-(1-ピペラジニル) ベンゼン 775 mg を油状物として得た。氷冷下、この油状物 775 mg の塩化メチレン (5 mL) 溶液にトリエチルアミン 0.3 mL (2.2 mmol) 及びジ-tert-ブチルジカーボネート 450 mg (2.1 mmol) を加え、30 分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮し、得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル) ベンゼンの粗結晶 738 mg (収率 42%) を得た。この粗結晶をクロロホルム-ジエチルエーテル-n-ヘキサンから再結晶し、無色鱗片状晶 (融点 132-133 °C) を得た。

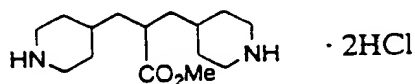
上記の操作で合成した 4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル) ベンゼン 354 mg (0.81 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に 10% パラジウム-炭素 104 mg 及び濃塩酸 0.60 mL (7.2 mmol) を加えた。水素雰囲気下、55 °C の浴内で 12 時間攪拌した後、反応混合物から触媒を濾別した。濾液を減圧濃縮した後、エタノール (10 mL) を加え減圧濃縮する操作を 2 回行った。

得られた濃縮残渣を水（5 mL）に溶解し、氷冷下、この溶液に炭酸カリウム 400 mg（2.9 mmol）及びジ-tert-ブチルジカーボネート 1.0 g（4.6 mmol）を加え、30 分間攪拌した後、反応混合物をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮し、得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、1,4-ビス（4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル）ベンゼン 59 mg（収率 16%）を無色油状物として得た。

氷冷下、上記の操作で合成した 1,4-ビス（4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル）ベンゼン 59 mg（0.13 mmol）の塩化メチレン（1 mL）溶液にトリフルオロ酢酸（1 mL）を加え、30 分間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣（81 mg）をメタノール-クロロホルム（1 : 2）に溶解し、アルミナ（3 g）のカラムクロマトグラフィーに吸着させ、メタノール-クロロホルム（1 : 2）で溶出した。溶離液を減圧濃縮することにより標題化合物 31 mg（収率 88%）を無色油状物として得た。

参考例 3

2,2-ビス〔（4-ピペリジニル）メチル〕酢酸メチル二塩酸塩の製造：



氷冷下、マロン酸ジ-tert-ブチル 10 g（46 mmol）のジメチルホルムアミド（100 mL）溶液に 50% 水素化ナトリウム鉱油分散物 6.6 g（140 mmol）を加え 30 分間攪拌した。次に、この溶液に（4-クロロメチル）ピリジン 11.6 g（90 mmol）を加え、70℃の浴内で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗

浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮することにより、2, 2-ビス〔(4-ピリジル)メチル〕マロン酸ジ-tert-ブチルの粗結晶17.1gを得た。

上記の操作で合成した2, 2-ビス〔(4-ピリジル)メチル〕マロン酸ジ-tert-ブチルの粗結晶17.1gをトリフルオロ酢酸(90mL)に溶解し、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた濃縮残渣を200℃の浴内で20分間加熱した後メタノール(170mL)に溶解した。この溶液に4規定塩化水素酢酸エチル溶液100mL(400mmol)を加え2時間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に2.5規定水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮し、得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2, 2-ビス〔(4-ピリジル)メチル〕酢酸メチル6.0g(収率51%)を無色油状物として得た。

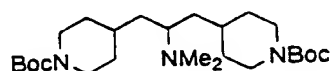
上記の操作で合成した2, 2-ビス〔(4-ピリジル)メチル〕酢酸メチル1.8g(7.1mmol)の酢酸(20mL)溶液に酸化白金1.2gを加え、水素雰囲気下、70℃の浴内で12時間攪拌した。反応混合物から触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をメタノール(20mL)に溶解し、この溶液にトリエチルアミン10mL(72mmol)及びジ-tert-ブチルジカーボネート8.4g(39mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた濃縮残渣を酢酸エチルに溶解した。この溶液を3規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮した。得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2, 2-ビス〔(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)メチル〕酢酸メチル3.1g(収率95%)を無色油状物として得た。

上記の操作で合成した2, 2-ビス〔(1-tert-ブトキシカルボニル-

4-ピペリジニル)メチル)酢酸メチル 210 mg (0.45 mmol) の酢酸エチル (0.5 mL) 溶液に 4 規定塩化水素酢酸エチル溶液 1.0 mL (4.0 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した後減圧濃縮した。濃縮残渣をジエチルエーテルに懸濁し、濾取することにより標題化合物 116 mg (収率 76%) を無色結晶性粉末 (融点 269-271°C) として得た。

参考例 4

1, 3-ビス(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-2-(ジメチルアミノ)プロパンの製造:



参考例 3 に示した操作で合成した 2, 2-ビス[(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)メチル]酢酸メチル 906 mg (1.9 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 5 mL (25 mmol) を加え、100°C の浴内で 30 分間攪拌した。反応混合物に 6 規定塩酸を加え、塩酸酸性とした後クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮し、得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2, 2-ビス[(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)メチル]酢酸 861 mg (収率 98%) を無色油状物として得た。

上記の操作で合成した 2, 2-ビス[(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)メチル]酢酸 850 mg (1.9 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、トリエチルアミン 0.39 mL (2.8 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド 0.61 mL (2.8 mmol)、及びベンジルアルコール 0.39 mL (3.8 mmol) を加え、100°C の浴内で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、

得られた濃縮残渣を酢酸エチルに溶解した。この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮した。得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1, 3-ビス(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)プロパン639mg(収率61%)を無色油状物として得た。

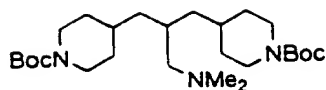
上記の操作で合成した2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1, 3-ビス(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)プロパン639mg(1.1mmol)のエタノール(10mL)溶液に10%パラジウム-炭素125mgを加え、水素雰囲気下、50℃の浴内で3時間攪拌した。反応混合物から触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-アミノ-1, 3-ビス(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)プロパン403mg(収率83%)を無色油状物として得た。

上記の操作で合成した2-アミノ-1, 3-ビス(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)プロパン373mg(0.88mmol)のアセトニトリル(15mL)溶液に37%ホルムアルデヒド水溶液0.75mL(10mmol)及び水素化シアノホウ素ナトリウム194mg(3.0mmol)を加え、室温で30分間攪拌した後、この溶液に酢酸を加えpH約5に調整し、室温で更に30分間攪拌した。反応混合物に2.5規定水酸化ナトリウム水溶液を加えpH約10とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮した。得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標題化合物388mg(収率98%)を無色油状物として得た。

参考例 5

1, 3-ビス(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-2

ー〔(ジメチルアミノ)メチル〕プロパンの製造:



氷冷下、参考例 3 に示した操作で合成した 2, 2-ビス〔(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)メチル〕酢酸メチル 1.0 g (2.1 mmol) のテトラヒドロフラン-エタノール (9 mL-14 mL) 溶液に塩化カルシウム 968 mg (8.8 mmol) 及び水素化ホウ素ナトリウム 668 mg (17 mmol) を加え、2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた濃縮残渣をクロロホルムに溶解した。この溶液を 3 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮した。得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2, 2-ビス〔(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)メチル〕エチルアルコール 900 mg (収率 96%) を無色油状物として得た。

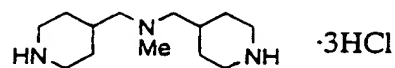
氷冷下、上記の操作で合成した 2, 2-ビス〔(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)メチル〕エチルアルコール 476 mg (1.1 mmol) のジエチルエーテル (5 mL) 溶液にピリジン 0.090 mL (1.1 mmol)、四臭化炭素 716 mg (2.2 mmol)、及びトリフェニルホスフィン 567 mg (2.2 mmol) を加えた後、氷浴をはずし室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、1, 3-ビス(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-2-(ブロモメチル)プロパン 465 mg (収率 86%) を無色油状物として得た。

上記の操作で合成した 1, 3-ビス(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-2-(ブロモメチル)プロパン 437 mg (0.87 mmol) の

ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液にジメチルアミン塩酸塩 638 mg (7.8 mmol)、炭酸カリウム 1.2 g (8.7 mmol)、及びヨウ化カリウム 144 mg (0.87 mmol) を加え、60°C の浴内で4時間攪拌した。反応混合物に0.1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮した。得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標題化合物 243 mg (収率 60%) を無色油状物として得た。

参考例 6

N, N-ビス〔(4-ピペリジニル)メチル〕メチルアミン三塩酸塩の製造：



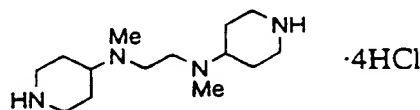
氷冷下、〔(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)メチル〕アミン 1.5 g (7.0 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に水素化シアノホウ素ナトリウム 440 mg (7.0 mmol) を加え、15分間攪拌した後、この溶液に1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジンカルバルデヒド 1.4 g (9.1 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液及び酢酸 0.40 mL (7.0 mmol) を加え、4時間攪拌した。氷浴をはずし、室温で48時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮した。得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N, N-ビス〔(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)メチル〕アミン 1.83 g (収率 63%) を無色油状物として得た。

上記の操作で合成したN, N-ビス〔(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)メチル〕アミン1.0g (2.4 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 溶液に37%ホルムアルデヒド水溶液5 mL (67 mmol) 及び水素化シアノホウ素ナトリウム314 mg (5.0 mmol) を加え、室温で15分間攪拌した後、この溶液に酢酸を加えpH約5に調整し、室温で更に48時間攪拌した。反応混合物に2.5規定水酸化ナトリウム水溶液を加えpH約10とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮した。得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N, N-ビス〔(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)メチル〕メチルアミン989 mg (収率95%) を無色油状物として得た。

氷冷下、上記の操作で合成したN, N-ビス〔(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)メチル〕メチルアミン640 mg (1.5 mmol) の塩化メチレン (3 mL) 溶液に4規定塩化水素酢酸エチル溶液5 mL (20 mmol) を加えた後、氷浴をはずし、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた粗結晶をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶することにより、標題化合物412 mg (収率82%) を無色針状晶 (融点280℃以上) として得た。

参考例 7

N, N'-ビス(4-ピペリジニル)-N, N'-ジメチルエチレンジアミン
四塩酸塩の製造:



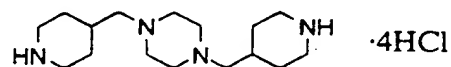
氷冷下、N, N'-ジメチルエチレンジアミン785 mg (8.9 mmol) のメタ

ノール (20 mL) 溶液に1-ベンジル-4-ピペリドン 5.00 g (26 mmol) 及び水素化シアノホウ素ナトリウム 1.25 g (20 mmol) を加えた後、氷浴をはずし、酢酸 2.5 mL (44 mmol) を加え15分間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム 3 g (22 mmol) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮した。得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N, N'-ビス(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-N, N'-ジメチルエチレンジアミン 955 mg (収率 25%) を無色油状物として得た。

上記の操作で合成したN, N'-ビス(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-N, N'-ジメチルエチレンジアミン 757 mg (1.7 mmol) の水-メタノール (4 mL-8 mL) 溶液に10%パラジウム-炭素 125 mg 及び濃塩酸 1.2 mL (14 mmol) を加え、水素雰囲気下、55°Cの浴内で6時間攪拌した。反応混合物から触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた粗結晶をエタノールで洗浄し、標題化合物 497 mg (収率 71%) を無色結晶性粉末 (融点 275°C (分解)) として得た。

参考例 8

1. 4-ビス[(4-ピペリジニル)メチル]ピペラジン四塩酸塩の製造:



氷冷下、(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペラジニル)メチルアルコール 400 mg (1.9 mmol) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.45 mL (2.6 mmol) の塩化メチレン (3 mL) 溶液に塩化メタンスルホン

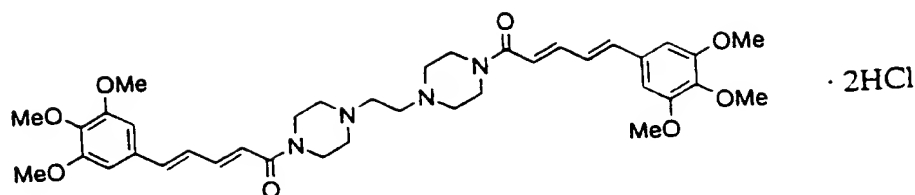
0.17 mL (2.2 mmol) の塩化メチレン (1 mL) 溶液を加え、2 時間撹拌した後、氷浴をはずし室温で 5 時間撹拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を 0.1 規定塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮することによりメタンスルホン酸 (1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペラジニル) メチルの粗結晶 645 mg を得た。

上記の操作で合成したメタンスルホン酸 (1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペラジニル) メチルの粗結晶 645 mg (約 2.2 mmol) のジメチルホルムアミド (7 mL) 溶液にピペラジン 86 mg (1.0 mmol)、炭酸カリウム 415 mg (3.0 mmol)、及びヨウ化カリウム 366 mg (2.2 mmol) を加え 80°C の浴内で 2 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮した。得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、1,4-ビス [(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル) メチル] ピペラジン 205 mg (収率 41%) を無色油状物として得た。

氷冷下、上記の操作で合成した 1,4-ビス [(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル) メチル] ピペラジン 195 mg (0.40 mmol) の塩化メチレン (2 mL) 溶液に 4 規定塩化水素酢酸エチル溶液 4 mL (16 mmol) を加え、30 分間撹拌した後、氷浴をはずし、室温で 12 時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた粗結晶を塩化メチレン-メタノール-ジエチルエーテルから再結晶することにより、標題化合物 154 mg (収率 84%) を無色結晶性粉末 (融点 280°C 以上) として得た。

実施例 1

1,2-ビス [4-[(E,E)-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2,4-ペンタジエノイル]-1-ピペラジニル] エタン二塩酸塩の製造:



氷冷下、(E, E) - 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2, 4 - ペンタジエン酸 116 mg (0.44 mmol) のジメチルホルムアミド・塩化メチレン (0.1 mL - 5 mL) 溶液に、塩化オキサリル 0.055 mL (0.63 mmol) を加えた後、氷浴をはずし室温で 30 分撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、塩化 (E, E) - 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2, 4 - ペンタジエノイルの粗結晶を得た。

氷冷下、参考例 1 と同様の操作で合成した 1, 2 - ビス (1 - ピペラジニル) エタン四塩酸塩 69 mg (0.20 mmol) の塩化メチレン (3 mL) 溶液に N, N - ジイソプロピルエチルアミン 0.12 mL (0.69 mmol) を加えた。さらに、氷冷下、この溶液に上記の操作で合成した塩化 (E, E) - 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2, 4 - ペンタジエノイルの塩化メチレン (3 mL) 溶液を滴下し、滴下終了後 1 時間撹拌した。反応混合物に 5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 1, 2 - ビス [4 - { (E, E) - 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2, 4 - ペンタジエノイル } - 1 - ピペラジニル] エタン 133 mg (収率 99 %) を無色油状物として得た。

上記の操作で合成した 1, 2 - ビス [4 - { (E, E) - 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2, 4 - ペンタジエノイル } - 1 - ピペラジニル] エタン 128 mg (0.19 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に濃塩酸 0.050 mL

(0.60 mmol) を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。エタノール (10 mL) を加え減圧濃縮する操作を2回行った後、得られた濃縮残渣をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物を淡黄色結晶性粉末として得た。

融点: 265-267°C.

^1H NMR(標題化合物の遊離塩基のデータ) (DMSO- d_6 , 120 °C) δ :

2.80-2.90 (m, 12H), 3.54(dd, $J=5.0, 5.0$ Hz, 8H), 3.72 (s, 6H),

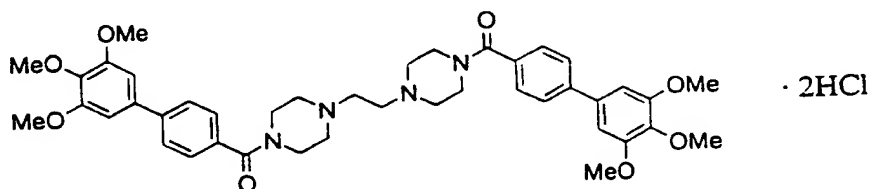
3.82(s, 12H), 6.62 (d, $J=14.7$ Hz, 2H), 6.80(s, 4H),

6.81(d, $J=15.4$ Hz, 2H), 6.96(dd, $J=15.4, 10.7$ Hz, 2H),

7.19(dd, $J=14.7, 10.3$ Hz, 2H).

実施例 2

1, 2-ビス〔4-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-1-ピペラジニル〕エタン二塩酸塩の製造:



実施例1と同様の操作により、4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸 97 mg (0.34 mmol) と参考例1に示した操作で合成した1, 2-ビス(1-ピペラジニル)エタン四塩酸塩 55 mg (0.16 mmol) から1, 2-ビス〔4-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-1-ピペラジニル〕エタン 84 mg (収率 71%) を無色油状物として得た。

1, 2-ビス〔4-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-1-ピペラジニル〕エタン 84 mg (0.11 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に濃塩酸 0.028 mL (0.34 mmol) を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。エタノール (10 mL) を加え減圧濃縮する操作を2回行い、得られた粗結

晶をメタノールに懸濁し、濾取することにより、標題化合物を無色結晶性粉末として得た。

融点：282-285°C.

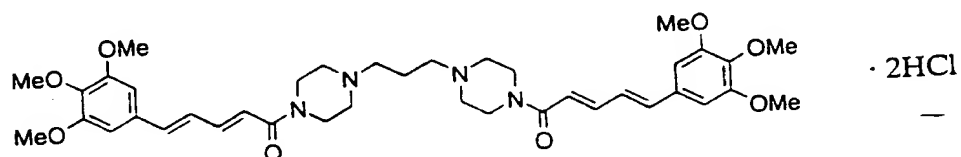
¹H NMR(標題化合物の遊離塩基のデータ)(DMSO-d₆, 120°C) δ:

2.40-2.70 (m, 12H), 3.40-3.60(m, 4H), 3.70-3.90(m, 4H), 3.74(s, 6H),

3.90(s, 12H), 6.77(s, 4H), 7.47(d, J=8.3Hz, 4H), 7.59(d, J=8.3Hz, 4H).

実施例 3

1, 3-ビス〔4-〔(E, E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2, 4-ペンタジエノイル〕-1-ピペラジニル〕プロパン二塩酸塩の製造:



実施例1と同様の操作により、(E, E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2, 4-ペンタジエン酸130mg(0.49mmol)と参考例1に示した操作で合成した1, 3-ビス(1-ピペラジニル)プロパン四塩酸塩80mg(0.22mmol)から1, 3-ビス〔4-〔(E, E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2, 4-ペンタジエノイル〕-1-ピペラジニル〕プロパン135mg(収率86%)を淡黄色油状物として得た。

1, 3-ビス〔4-〔(E, E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2, 4-ペンタジエノイル〕-1-ピペラジニル〕プロパン130mg(0.19mmol)のエタノール(5mL)溶液に濃塩酸0.040mL(0.48mmol)を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。エタノール(10mL)を加え減

圧濃縮する操作を2回行った後、得られた濃縮残渣をメタノール−ジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物を淡黄色結晶性粉末として得た。

融点：263–265°C.

^1H NMR(DMSO- d_6 , 120°C)(アンモニウム塩 NH^+ プロトンは観測されなかった) δ :

2.15–2.30(m, 2H), 2.80–3.30(m, 16H), 3.73(s, 6H), 3.82(s, 12H),

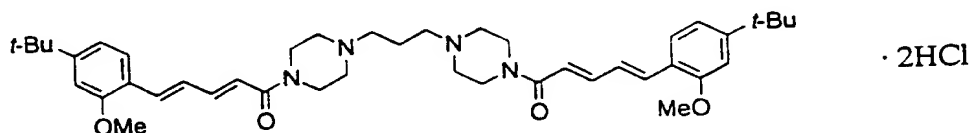
3.85–4.00(m, 4H), 6.65(d, $J=14.7\text{Hz}$, 2H), 6.81(s, 4H),

6.87(d, $J=15.4\text{Hz}$, 2H), 6.97(dd, $J=15.4, 9.7\text{Hz}$, 2H),

7.27(dd, $J=14.7, 9.7\text{Hz}$, 2H).

実施例 4

1, 3-ビス〔4-〔(E, E)-5-(4-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-2, 4-ペンタジエノイル〕-1-ピペラジニル〕プロパン二塩酸塩の製造:



実施例1と同様の操作により、(E, E)-5-(4-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-2, 4-ペンタジエン酸57mg(0.22mmol)と参考例1に示した操作で合成した1, 3-ビス(1-ピペラジニル)プロパン四塩酸塩35mg(0.10mmol)から1, 3-ビス〔4-〔(E, E)-5-(4-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-2, 4-ペンタジエノイル〕-1-ピペラジニル〕プロパン52mg(収率75%)を淡黄色油状物として得た。

1, 3-ビス〔4-〔(E, E)-5-(4-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-2, 4-ペンタジエノイル〕-1-ピペラジニル〕プロパン

4.9 mg (0.070 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に濃塩酸 0.025 mL (0.30 mmol) を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。エタノール (10 mL) を加え減圧濃縮する操作を 2 回行い、標題化合物を淡黄色無定形粉末として得た。

^1H NMR (標題化合物の遊離塩基のデータ) (DMSO- d_6 , 120°C) δ :

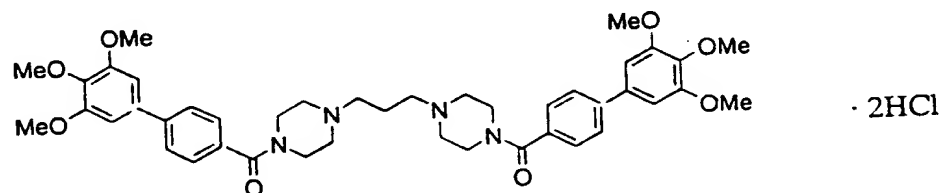
1.30(s, 18H), 1.58-1.67(m, 2H), 2.33-2.43(m, 12H), 3.49-3.59(m, 8H),

3.85(s, 6H), 6.57(d, $J=14.6\text{ Hz}$, 2H), 6.90-7.01(m, 6H),

7.04(d, $J=15.6\text{ Hz}$, 2H), 7.20(dd, $J=14.6, 10.0\text{ Hz}$, 2H), 7.40(d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H).

実施例 5

1, 3-ビス〔4-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-1-ピペラジニル〕プロパン二塩酸塩の製造:



実施例 1 と同様の操作により、4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸 64 mg (0.21 mmol) と参考例 1 に示した操作で合成した 1, 3-ビス(1-ピペラジニル)プロパン四塩酸塩 35 mg (0.10 mmol) から 1, 3-ビス〔4-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-1-ピペラジニル〕プロパン 43 mg (収率 57%) を無色油状物として得た。

1, 3-ビス〔4-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-1-ピペラジニル〕プロパン 43 mg (0.050 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に濃塩酸 0.015 mL (0.18 mmol) を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。エタノール (10 mL) を加え減圧濃縮する操作を 2 回行った後、得ら

れた濃縮残渣をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物を無色結晶性粉末として得た。

融点：262-265°C.

^1H NMR(DMSO- d_6 , 120°C) (アンモニウム塩 NH^+ プロトンは観測されなかった) δ :

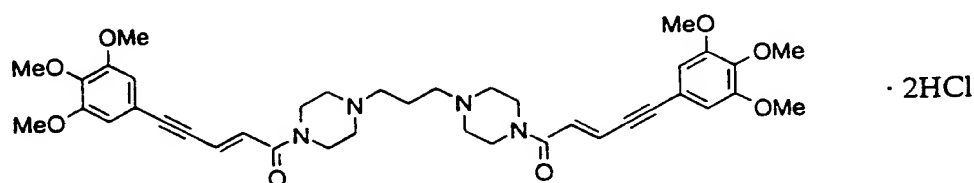
2.05-2.20(m, 2H), 2.60-3.40(m, 12H), 3.75(s, 6H), 3.72-3.84(m, 8H),

3.87(s, 12H), 6.92(s, 4H), 7.49(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H),

7.71 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H).

実施例 6

1, 3-ビス〔4-〔(E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-ペンテン-4-イノイル〕-1-ピペラジニル〕プロパン二塩酸塩の製造:



実施例 1 と同様の操作により、(E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-ペンテン-4-イン酸 110 mg (0.42 mmol) と参考例 1 に示した操作で合成した 1, 3-ビス(1-ピペラジニル)プロパン四塩酸塩 72 mg (0.2 mmol) から 1, 3-ビス〔4-〔(E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-ペンテン-4-イノイル〕-1-ピペラジニル〕プロパン 114 mg (収率 81%) を淡黄色油状物として得た。

1, 3-ビス〔4-〔(E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-ペンテン-4-イノイル〕-1-ピペラジニル〕プロパン 114 mg (0.15 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に濃塩酸 0.060 mL (0.72 mmol) を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。エタノール (10 mL) を加え減

圧濃縮する操作を2回行った後、得られた濃縮残渣をエタノールージエチルエーテルから再結晶し、標題化合物を淡黄色結晶性粉末として得た。

融点：235－237°C.

^1H NMR(DMSO- d_6 , 120°C) (アンモニウム塩 NH^+ プロトンは観測されなかった) δ :

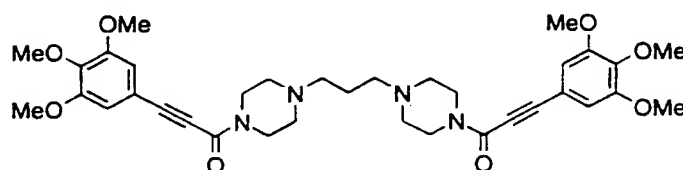
2.11-2.23(m, 2H), 2.70-3.25(m, 12H), 3.74(s, 6H), 3.80(s, 12H).

3.82-4.01(m, 8H), 6.77(s, 4H), 6.80(d, $J=15.3\text{Hz}$, 2H),

7.01(d, $J=15.3\text{Hz}$, 2H).

実施例 7

1, 3-ビス〔4-〔3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピノイル〕-1-ピペラジニル〕プロパンの製造:



3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピン酸 80 mg (0.34 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、参考例 1 に示した操作で合成した 1, 3-ビス(1-ピペラジニル)プロパン四塩酸塩 57 mg (0.16 mmol) 及び N,N -ジイソプロピルエチルアミン 0.28 mL (1.6 mmol) を加えた。氷冷下、この混合物にジエチルリン酸シアニド 0.055 mL (0.37 mmol) を徐々に加えた。氷浴をはずし、室温で1時間攪拌した後、反応混合物に水を加え、クロロホルム抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮し、得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより粗結晶を得た。得られた粗結晶をクロロホルムーアセトンージエチルエーテルから再結晶し、標題化合物 75 mg (収

率 72%) を無色針状晶として得た。

融点: 214–215°C.

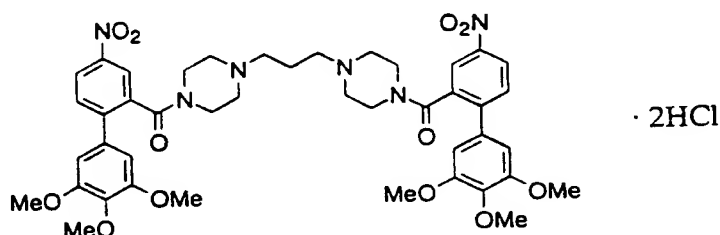
^1H NMR(DMSO- d_6 , 120°C) δ :

1.66(tt, $J=7.1, 7.1\text{Hz}$, 2H), 2.40–2.53(m, 4H), 3.50–3.88(m, 16H).

3.77(s, 6H), 3.82(s, 12H), 6.84(s, 4H).

実施例 8

1, 3-ビス〔4-〔5-ニトロ-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-1-ピペラジニル〕プロパン二塩酸塩の製造:



実施例 7 と同様の操作により、5-ニトロ-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸 280 mg (0.84 mmol) と参考例 1 に示した操作で合成した 1, 3-ビス(1-ピペラジニル)プロパン四塩酸塩 143 mg (0.40 mmol) から 1, 3-ビス〔4-〔5-ニトロ-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-1-ピペラジニル〕プロパン 234 mg (収率 69%) を淡黄色油状物として得た。

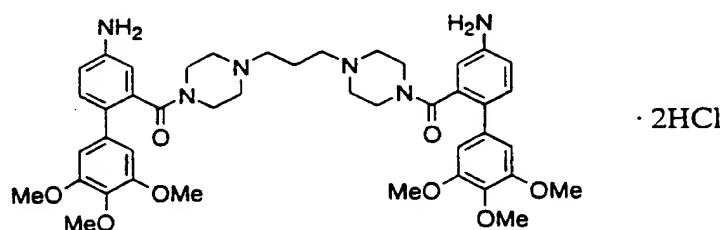
1, 3-ビス〔4-〔5-ニトロ-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-1-ピペラジニル〕プロパン 230 mg (0.27 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に濃塩酸 0.090 mL (1.1 mmol) を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。エタノール (10 mL) を加え減圧濃縮する操作を 2 回行い、標題化合物を淡黄色無定形粉末として得た。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 120°C) (アンモニウム塩 NH^+ プロトンは観測されなかった) δ :

1. 80-1. 95(m, 2H), 2. 70-2. 80(m, 4H), 2. 60-3. 50(m, 16H), 3. 74(s, 6H),
 3. 81(s, 12H), 6. 75(s, 4H), 7. 77(d, J=8. 5Hz, 2H),
 8. 19(d, J=2. 4Hz, 2H), 8. 28(dd, J=8. 5, 2. 4Hz, 2H).

実施例 9

1, 3-ビス〔4-〔5-アミノ-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-1-ピペラジニル〕プロパン二塩酸塩の製造:



実施例 8 に示した方法で合成した 1, 3-ビス〔4-〔5-ニトロ-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-1-ピペラジニル〕プロパン二塩酸塩 91 mg (0. 10 mmol) の酢酸-メタノール (1 mL-1 mL) 溶液に 10% パラジウム-炭素 50 mg を加えた。水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した後、反応混合物から触媒を濾別した。濾液を減圧濃縮し、得られた濃縮残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮した。得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 1, 3-ビス〔4-〔5-アミノ-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-1-ピペラジニル〕プロパン 29 mg (収率 37%) を無色油状物として得た。

1, 3-ビス〔4-〔5-アミノ-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-1-ピペラジニル〕プロパン 29 mg (0. 030 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に濃塩酸 0. 020 mL (0. 24 mmol) を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。エタノール (10 mL) を加え減圧濃縮する操作を 2 回行

った後、得られた濃縮残渣を塩化メチレン-ジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物を淡黄色結晶性粉末として得た。

融点：230°C（分解）。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 120°C)（アンモニウム塩 NH^+ プロトンは観測されなかった） δ ：

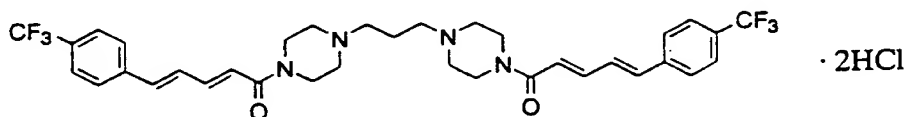
1.90-2.15(m, 2H), 2.60-3.01(m, 4H), 3.20-4.50(m, 16H), 3.73(s, 6H),

3.78(s, 12H), 6.60(s, 4H), 6.72(br s, 2H), 6.86(br d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H),

7.23(br d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H).

実施例 10

1, 3-ビス〔4-〔(E, E)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2, 4-ペンタジエノイル〕-1-ピペラジニル〕プロパン二塩酸塩の製造：



実施例 7 と同様の操作により、(E, E)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2, 4-ペンタジエノ酸 107 mg (0.44 mmol) と参考例 1 に示した操作で合成した 1, 3-ビス(1-ピペラジニル)プロパン四塩酸塩 72 mg (0.20 mmol) から 1, 3-ビス〔4-〔(E, E)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2, 4-ペンタジエノイル〕-1-ピペラジニル〕プロパン 111 mg (収率 84%) を無色無定形粉末として得た。

1, 3-ビス〔4-〔(E, E)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2, 4-ペンタジエノイル〕-1-ピペラジニル〕プロパン 111 mg (0.16 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に濃塩酸 0.040 mL (0.48 mmol) を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。エタノール (10 mL) を加え減圧

濃縮する操作を2回行った後、得られた濃縮残渣をエタノール—ジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物を無色結晶性粉末として得た。

融点：241°C（分解）。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 120°C)（アンモニウム塩 NH^+ プロトンは観測されなかった） δ ：

2.20(t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.55-3.65(m, 12H), 3.75-4.20(m, 8H),

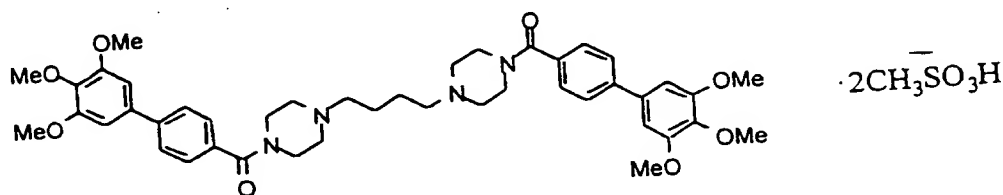
6.76(d, $J=14.6\text{Hz}$, 2H), 7.03(d, $J=15.6\text{Hz}$, 2H),

7.15(dd, $J=15.6, 10.4\text{Hz}$, 2H), 7.30(dd, $J=14.6, 10.4\text{Hz}$, 2H),

7.65-7.73(m, 8H).

実施例 11

1, 4-ビス〔4-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-1-ピペラジニル〕ブタン二メタンスルホン酸塩の製造：



実施例7と同様の操作により、4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸103mg(0.36mmol)と参考例1に示した操作で合成した1, 4-ビス(1-ピペラジニル)ブタン四塩酸塩63mg(0.17mmol)から1, 4-ビス〔4-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-1-ピペラジニル〕ブタン110mg(84%)を無色油状物として得た。

1, 4-ビス〔4-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-1-ピペラジニル〕ブタン110mg(0.14mmol)のエタノール(15mL)溶液に0.1Mメタンスルホン酸水溶液3.0mL(0.30mmol)を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。エタノール(15mL)を加え減圧濃縮する操作を3回行った後、得られた濃縮残渣をメタノール—ジエチルエーテルから

再結晶し、標題化合物を無色プリズム状晶として得た。

融点：166-169°C（分解）。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 120°C)（アンモニウム塩 NH^+ プロトンは観測されなかった） δ ：

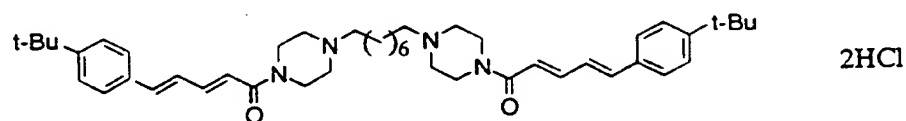
1.70-1.80(m, 4H), 2.38(s, 6H), 2.90-3.20(m, 16H), 3.76(s, 6H),

3.87(s, 12H), 3.70-3.90(m, 4H), 6.92(s, 4H), 7.50(d, $J=8.3\text{Hz}$, 4H),

7.72(d, $J=8.3\text{Hz}$, 4H).

実施例 12

1, 8-ビス〔4-〔(E, E)-5-(4-tert-ブチルフェニル)-2, 4-ペンタジエノイル〕-1-ピペラジニル〕オクタン二塩酸塩の製造：



実施例7と同様の操作により、(E, E)-5-(4-tert-ブチルフェニル)-2, 4-ペンタジエン酸101mg (0.40mmol)と参考例1と同様の操作で合成した1, 8-ビス(1-ピペラジニル)オクタン四塩酸塩86mg (0.20mmol)から1, 8-ビス〔4-〔(E, E)-5-(4-tert-ブチルフェニル)-2, 4-ペンタジエノイル〕-1-ピペラジニル〕オクタン105mg (収率72%)を無色油状物として得た。

1, 8-ビス〔4-〔(E, E)-5-(4-tert-ブチルフェニル)-2, 4-ペンタジエノイル〕-1-ピペラジニル〕オクタン105mg (0.14mmol)のエタノール(5mL)溶液に濃塩酸0.050mL (0.60mmol)を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。エタノール(10mL)を加え減圧濃縮する操作を2回行った後、得られた濃縮残渣をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物を無色結晶性粉末として得た。

融点：288-290°C.

¹H NMR(DMSO-d₆, 120°C) (アンモニウム塩NH⁺プロトンは観測されなかった) δ:

1.27(s, 18H), 1.28-1.32(m, 8H), 1.43-1.46(m, 4H), 2.30-2.34(m, 4H).

2.38(dd, J=5.1, 5.1Hz, 8H), 3.54(dd, J=5.1, 5.1Hz, 8H).

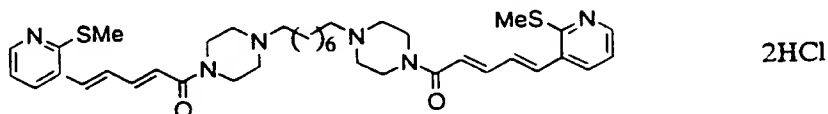
6.60(d, J=14.6Hz, 2H), 6.86(d, J=15.6Hz, 2H).

6.95(dd, J=15.6, 10.2Hz, 2H), 7.21(dd, J=14.6, 10.2Hz, 2H).

7.36(d, J=8.5Hz, 4H), 7.41(d, J=8.5Hz, 4H).

実施例 13

1, 8-ビス〔4-〔(E, E)-5-(2-メチルチオ-3-ピリジル)-2, 4-ペンタジエノイル〕-1-ピペラジニル〕オクタン二塩酸塩の製造:



実施例7と同様の操作により、(E, E)-5-(2-メチルチオ-3-ピリジル)-2, 4-ペンタジエン酸 114 mg (0.44 mmol) と参考例1と同様の操作で合成した1, 8-ビス(1-ピペラジニル)オクタン四塩酸塩 86 mg (0.20 mmol) から1, 8-ビス〔4-〔(E, E)-5-(2-メチルチオ-3-ピリジル)-2, 4-ペンタジエノイル〕-1-ピペラジニル〕オクタンを含む淡黄色油状物を得た。

この淡黄色油状物のエタノール (5 mL) 溶液に濃塩酸 0.085 mL (1.0 mmol) を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。エタノール (10 mL) を加え減圧濃縮する操作を2回行った後、得られた濃縮残渣をエタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物 71 mg (収率 47%) を淡黄色結晶性粉末として得た。

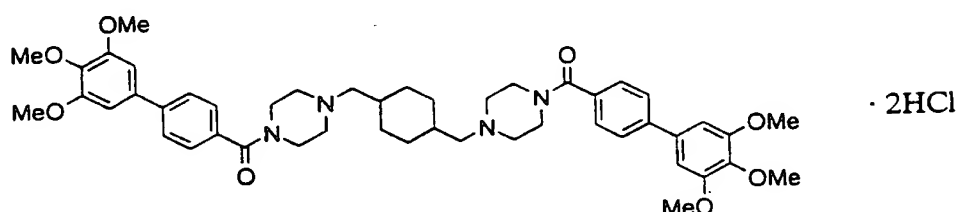
融点：190°C (分解)。

^1H NMR(標題化合物の遊離塩基のデータ) (CDCl_3) δ :

1.20-1.40(m, 8H), 1.40-1.60(m, 4H), 2.30-2.40(m, 4H), 2.40-2.50(m, 8H),
 2.59(s, 6H), 3.50-3.80(m, 8H), 6.48(d, $J=14.9\text{Hz}$, 2H),
 6.83(dd, $J=15.3, 10.0\text{Hz}$, 2H), 7.00(dd, $J=7.6, 4.8\text{Hz}$, 2H),
 7.08(d, $J=15.3\text{Hz}$, 2H), 7.47(dd, $J=14.9, 10.0\text{Hz}$, 2H),
 7.64(dd, $J=7.6, 1.7\text{Hz}$, 2H), 8.37(dd, $J=4.8, 1.7\text{Hz}$, 2H).

実施例 14

1, 4-ビス〔〔4-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-1-ピペラジニル〕メチル〕シクロヘキサン二塩酸塩の製造:



実施例7と同様の操作により、4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸122mg(0.44mmol)と参考例1と同様の操作で合成した1, 4-ビス〔(1-ピペラジニル)メチル〕シクロヘキサン四塩酸塩85mg(0.20mmol)から1, 4-ビス〔〔4-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-1-ピペラジニル〕メチル〕シクロヘキサンの粗結晶118mgを得た。

1, 4-ビス〔〔4-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-1-ピペラジニル〕メチル〕シクロヘキサンの粗結晶118mg(0.14mmol)のエタノール(5mL)溶液に濃塩酸0.050mL(0.60mmol)を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。エタノール(10mL)を加え減圧濃縮する操作を2回行った後、得られた濃縮残渣をクロロホルム-メタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物105mg(収率58%)を淡黄色結晶性粉末と

して得た。

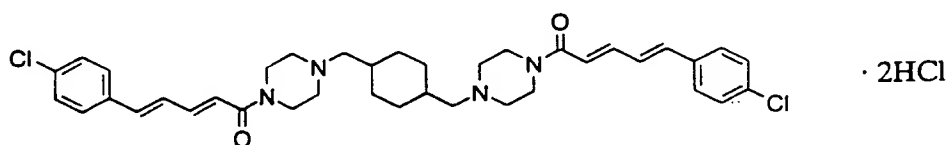
融点：280℃以上。

^1H NMR(標題化合物の遊離塩基のデータ)(CDCl_3) δ :

0.80-0.90(m, 4H), 1.85-2.05(m, 2H), 1.80-1.90(m, 4H),
2.16(d, $J=7.0\text{Hz}$, 4H), 2.25-2.60(m, 8H), 3.40-3.80(m, 8H), 3.89(s, 6H),
3.93(s, 12H), 6.77(s, 4H), 7.47(d, $J=8.2\text{Hz}$, 4H), 7.58(d, $J=8.2\text{Hz}$, 4H).

実施例 15

1, 4-ビス〔〔4-〔(E, E)-5-(4-クロロフェニル)-2, 4-ペンタジエノイル〕-1-ピペラジニル〕メチル〕シクロヘキサン二塩酸塩の製造:



実施例 7 と同様の操作により、(E, E)-5-(4-クロロフェニル)-2, 4-ペンタジエン酸 92 mg (0.44 mmol) と参考例 1 と同様の操作で合成した 1, 4-ビス〔(1-ピペラジニル)メチル〕シクロヘキサン四塩酸塩 85 mg (0.20 mmol) から 1, 4-ビス〔〔4-〔(E, E)-5-(4-クロロフェニル)-2, 4-ペンタジエノイル〕-1-ピペラジニル〕メチル〕シクロヘキサンの粗結晶 72 mg を得た。

1, 4-ビス〔〔4-〔(E, E)-5-(4-クロロフェニル)-2, 4-ペンタジエノイル〕-1-ピペラジニル〕メチル〕シクロヘキサンの粗結晶 72 mg (0.090 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に濃塩酸 0.030 mL (0.36 mmol) を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。エタノール (10

mL) を加え減圧濃縮する操作を 2 回行った後、得られた濃縮残渣をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物 66 mg (収率 50%) を無色結晶性粉末として得た。

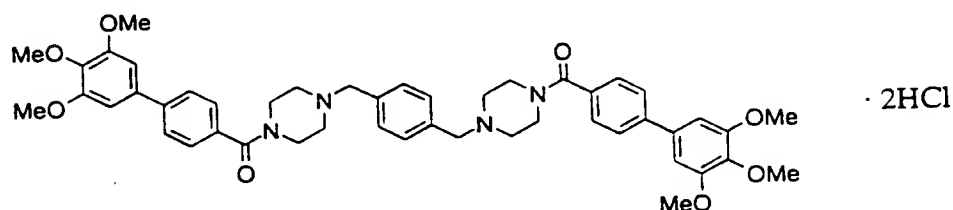
融点: 284°C (分解)。

¹H NMR (標題化合物の遊離塩基のデータ) (CDCl₃) δ:

0.80-1.00(m, 4H), 1.40-1.50(m, 2H), 1.75-1.95(m, 4H),
2.15(d, J=7.3Hz, 4H), 2.30-2.51(m, 8H), 3.50-3.80(m, 8H)
6.46(d, J=14.6Hz, 2H), 6.79(d, J=15.6Hz, 2H),
6.87(d, J=15.6, 10.0Hz, 2H), 7.29-7.39(m, 8H),
7.42(dd, J=14.6, 10.0Hz, 2H).

実施例 16

1, 4-ビス〔〔4-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-1-ピペラジニル〕メチル〕ベンゼン二塩酸塩の製造:



実施例 7 と同様の操作により、4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸 122 mg (0.44 mmol) と参考例 1 と同様の操作で合成した 1, 4-ビス〔(1-ピペラジニル)メチル〕ベンゼン四塩酸塩 84 mg (0.20 mmol) から 1, 4-ビス〔〔4-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-1-ピペラジニル〕メチル〕ベンゼン 157 mg (収率 96%) を無色油状物として得た。

1, 4-ビス〔〔4-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-1-ピペラジニル〕メチル〕ベンゼン 157 mg (0.19 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に濃塩酸 0.065 mL (0.78 mmol) を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。エタノール (10 mL) を加え減圧濃縮する操作を2回行った後、得られた濃縮残渣をクロロホルム-メタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物を無色結晶性粉末として得た。

融点: 264°C (分解)。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 120°C) (アンモニウム塩 NH^+ プロトンは観測されなかった) δ :

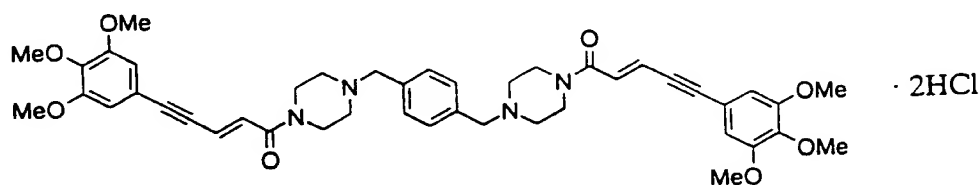
2.65-3.10(m, 8H), 3.75(s, 6H), 3.82-3.86(m, 8H), 3.86(s, 12H),

4.15-4.30(m, 4H), 6.91(s, 4H), 7.46(d, $J=8.2\text{Hz}$, 4H), 7.63(s, 4H),

7.69(d, $J=8.2\text{Hz}$, 4H)。

実施例 17

1, 4-ビス〔〔4-〔(E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-ペンテン-4-イノイル〕-1-ピペラジニル〕メチル〕ベンゼン二塩酸塩の製造:



実施例 7 と同様の操作により、(E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-ペンテン-4-イン酸 115 mg (0.44 mmol) と参考例 1 と同様の操作で合成した 1, 4-ビス〔(1-ピペラジニル)メチル〕ベンゼン四塩酸塩 84 mg (0.20 mmol) から 1, 4-ビス〔〔4-〔(E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-ペンテン-4-イノイル〕-1-ピペラジニル〕メチル〕ベンゼン二塩酸塩 84 mg (0.20 mmol) を得た。

ル] メチル] ベンゼン 127 mg (収率 83%) を淡黄色油状物として得た。

1, 4-ビス[[4- [(E) - 5 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2-ペンテン-4-イノイル] - 1-ピペラジニル] メチル] ベンゼン 127 mg (0.16 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に濃塩酸 0.055 mL (0.66 mmol) を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。エタノール (10 mL) を加え減圧濃縮する操作を2回行った後、得られた濃縮残渣を塩化メチレン-メタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物を淡黄色結晶性粉末として得た。
融点: 268°C (分解)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 120°C) (アンモニウム塩NH⁺プロトンは観測されなかった) δ:

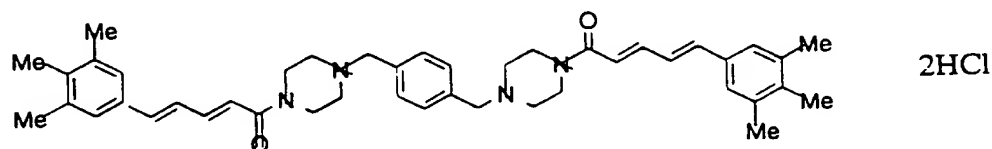
1.70-3.40(m, 12H), 3.65-3.90(m, 4H), 3.74(s, 6H), 3.79(s, 12H).

4.00-4.25(m, 4H), 6.77(s, 4H), 6.78(d, J=15.3Hz, 2H).

6.98(d, J=15.3Hz, 2H), 7.58(s, 4H).

実施例 18

1, 4-ビス[[4- [(E, E) - 5 - (3, 4, 5-トリメチルフェニル) - 2, 4-ペンタジエノイル] - 1-ピペラジニル] メチル] ベンゼン二塩酸塩の製造:



実施例 7 と同様の操作により、(E, E) - 5 - (3, 4, 5-トリメチルフェニル) - 2, 4-ペンタジエン酸 95 mg (0.44 mmol) と参考例 1 と同様の操作で合成した 1, 4-ビス[(1-ピペラジニル) メチル] ベンゼン四塩酸塩 84 mg (0.20 mmol) から 1, 4-ビス[[4- [(E, E) - 5 - (3, 4,

5-トリメチルフェニル)-2,4-ペンタジエノイル]-1-ピペラジニル]メチル]ベンゼン100mgを無色結晶性粉末として得た。

1,4-ビス{[4-{(E,E)-5-(3,4,5-トリメチルフェニル)-2,4-ペンタジエノイル]-1-ピペラジニル]メチル}ベンゼン100mg(0.14mmol)のエタノール(5mL)溶液に濃塩酸0.050mL(0.60mmol)を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。エタノール(10mL)を加え減圧濃縮する操作を2回行った後、得られた濃縮残渣をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物69mg(収率47%)を無色結晶性粉末として得た。

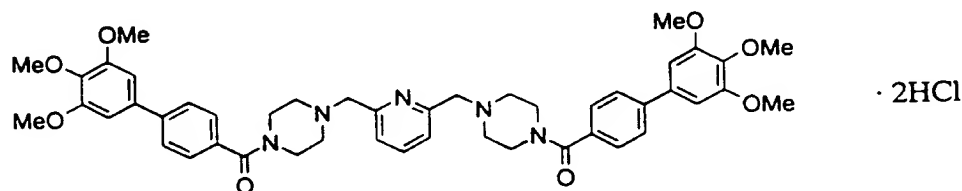
融点: 278°C(分解)。

¹H NMR(標題化合物の遊離塩基のデータ)(DMSO-d₆, 120°C) δ:

2.13(s, 6H), 2.24(s, 12H), 2.38-2.44(m, 8H), 3.51(s, 4H),
3.52-3.60(m, 8H), 6.58(d, J=14.6Hz, 2H), 6.78(d, J=15.6Hz, 2H),
6.91(dd, J=15.6, 10.7Hz, 2H), 7.10(s, 4H),
7.19(dd, J=14.6, 10.7Hz, 2H), 7.26(s, 4H)。

実施例 19

2,6-ビス{[4-{4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル]-1-ピペラジニル]メチル}ピリジン二塩酸塩の製造:



実施例7と同様の操作により、4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)安息香酸126mg(0.44mmol)と参考例1と同様の操作で合成した2,6-ビス

ス〔(1-ピペラジニル)メチル〕ピリジン四塩酸塩 84 mg (0.20 mmol) から 2,6-ビス〔〔4-〔4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-1-ピペラジニル〕メチル〕ピリジン 157 mg (収率 96%) を無色油状物として得た。

2,6-ビス〔〔4-〔4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-1-ピペラジニル〕メチル〕ピリジン 157 mg (0.19 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に濃塩酸 0.080 mL (0.96 mmol) を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。エタノール (10 mL) を加え減圧濃縮する操作を 2 回行った後、得られた濃縮残渣をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物を無色結晶性粉末として得た。

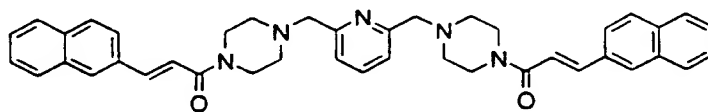
融点: 224-226°C.

^1H NMR(DMSO- d_6 , 120°C) (アンモニウム塩 NH^+ プロトンは観測されなかった) δ :

1.70-3.60(m, 8H), 3.75(s, 6H), 3.86(s, 12H), 3.86-4.01(m, 8H),
4.35-4.50(m, 4H), 6.91(s, 4H), 7.48(d, $J=8.2\text{Hz}$, 4H),
7.54(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.70(d, $J=8.2\text{Hz}$, 4H), 7.92(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H).

実施例 20

2,6-ビス〔〔4-〔(E)-3-(2-ナフチル)-2-プロペノイル〕-1-ピペラジニル〕メチル〕ピリジンの製造:



実施例 7 と同様の操作により、(E)-3-(2-ナフチル)-2-プロペン酸 87 mg (0.44 mmol) と参考例 1 と同様の操作で合成した 2,6-ビス

〔(1-ピペラジニル)メチル〕ピリジン四塩酸塩 92 mg (0.22 mmol) から粗結晶を得た。得られた粗結晶をクロロホルム-n-ヘキサンから再結晶し、標題化合物 121 mg (収率 95%) を無色結晶性粉末として得た。

融点: 200-202°C.

^1H NMR(DMSO- d_6 , 120°C) δ :

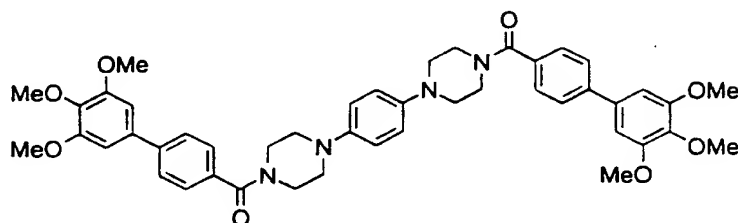
2.50-2.55(m, 8H), 3.56-3.66(m, 12H), 7.20(d, J=15.6Hz, 2H).

7.33(d, J=7.6Hz, 2H), 7.46-7.52(m, 4H), 7.60(d, J=15.6Hz, 2H).

7.72(t, J=7.6Hz, 1H), 7.75-7.90(m, 8H), 8.06(s, 2H).

実施例 21

1, 4-ビス〔4-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-1-ピペラジニル〕ベンゼンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸 70 mg (0.24 mmol) と参考例 2 に示した操作で合成した 1, 4-ビス(1-ピペラジニル)ベンゼン 15 mg (0.061 mmol) から粗結晶 35 mg (収率 72%) を得た。得られた粗結晶をクロロホルム-ジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物を無色結晶性粉末として得た。

融点: 218-219°C.

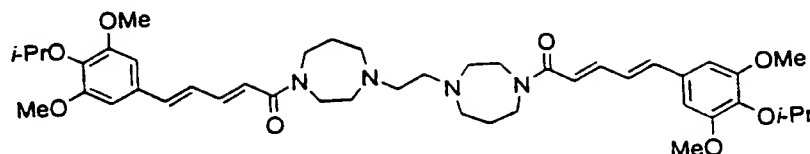
^1H NMR(CDCl $_3$) δ :

2.90-3.30(m, 8H), 3.50-3.70(m, 8H), 3.90(s, 6H), 3.94(s, 12H).

6.78(s, 4H), 6.92(s, 4H), 7.50(d, J=8.3Hz, 4H), 7.61(d, J=8.3Hz, 4H).

実施例 2 2

1, 1'-エチレンジ〔4-〔(E, E)-5-(3, 5-ジメトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2, 4-ペンタジエノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン〕の製造:



参考例 1 と同様の操作で合成した 1, 1'-エチレンジ (ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン) 四塩酸塩 385 mg (1.0 mmol) の水 (1 mL) 溶液に炭酸カリウム 0.50 g (3.6 mmol) を加え、室温で 15 分間攪拌した後、減圧濃縮した。濃縮残渣にエタノール (10 mL) を加え、減圧濃縮する操作を 2 回行い、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、1, 1'-エチレンジ (ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン) 236 mg (収率 69%) を無色油状物として得た。

実施例 1 と同様の操作により、(E, E)-5-(3, 5-ジメトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-2, 4-ペンタジエン酸 147 mg (0.51 mmol) と上記の操作で合成した 1, 1'-エチレンジ (ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン) 48 mg (0.21 mmol) から標題化合物 115 mg (収率 70%) を無色無定形粉末として得た。

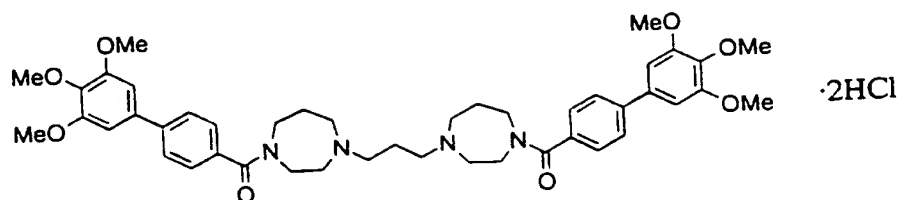
^1H NMR (DMSO- d_6 , 120°C) δ :

- 1.20(d, J=6.2Hz, 12H), 1.76(br dddd J=5.9, 5.9, 5.9, 5.9 Hz, 4H),
- 2.59(s, 4H), 2.61-2.67(m, 4H), 2.70-2.76(m, 4H), 3.52-3.61(m, 8H),
- 3.79(s, 12H), 4.33(qq, J=6.2, 6.2Hz, 2H), 6.58(d, J=14.6Hz, 2H),
- 6.80(s, 4H), 6.81(d, J=15.4Hz, 2H), 6.96(dd, J=15.4, 10.7Hz, 2H),

7.21 (dd, J=14.6, 10.7 Hz, 2H).

実施例 23

1, 1'-トリメチレンジ〔4-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン〕二塩酸塩の製造:



参考例 1 と同様の操作で合成した 1, 1'-トリメチレンジ (ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン) 四塩酸塩 540 mg (1.4 mmol) の水 (1 mL) 溶液に炭酸カリウム 0.50 g (3.6 mmol) を加え、室温で 15 分間撹拌した後、減圧濃縮した。濃縮残渣にエタノール (10 mL) を加え、減圧濃縮する操作を 2 回行い、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、1, 1'-トリメチレンジ (ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン) 323 mg (収率 96%) を無色油状物として得た。

実施例 1 と同様の操作により、4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸 118 mg (0.41 mmol) と上記の操作で合成した 1, 1'-トリメチレンジ (ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン) 42 mg (0.17 mmol) から 1, 1'-トリメチレンジ〔4-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン〕105 mg (収率 78%) を無色油状物として得た。

1, 1'-トリメチレンジ〔4-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン〕46 mg (0.060 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に濃塩酸 0.025 mL (0.30 mmol) を加え

た後、反応混合物を減圧濃縮した。濃縮残渣をジエチルエーテルに懸濁し、濾取することにより、標題化合物を無色結晶性粉末として得た。

融点：259°C（分解）。

^1H NMR（標題化合物の遊離塩基のデータ）（DMSO- d_6 , 120°C） δ ：

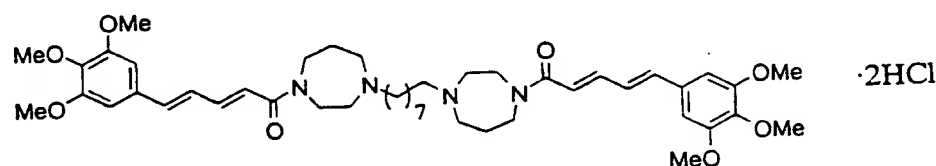
1.57(tt, J=6.8, 6.8Hz, 2H), 1.70-1.82(m, 4H), 2.52(t, J=6.8Hz, 4H),

2.61-2.75(m, 8H), 3.48-3.61(m, 8H), 3.76(s, 6H), 3.87(s, 12H),

6.92(s, 4H), 7.40(d, J=8.3Hz, 4H), 7.67(d, J=8.3Hz, 4H)。

実施例 24

1, 1'-オクタメチレンジ〔4-〔(E, E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2, 4-ペンタジエノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン〕二塩酸塩の製造：



実施例 7 と同様の操作により、(E, E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2, 4-ペンタジエノ酸 116 mg (0.44 mmol) と参考例 1 と同様の操作で合成した 1, 1'-オクタメチレンジ（ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン）91 mg (0.20 mmol) から 1, 1'-オクタメチレンジ〔4-〔(E, E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2, 4-ペンタジエノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン〕96 mg（収率 60%）を無色油状物として得た。

1, 1'-オクタメチレンジ〔4-〔(E, E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2, 4-ペンタジエノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン〕76 mg (0.095 mmol) のエタノール（5 mL）溶液に濃塩酸 0.030

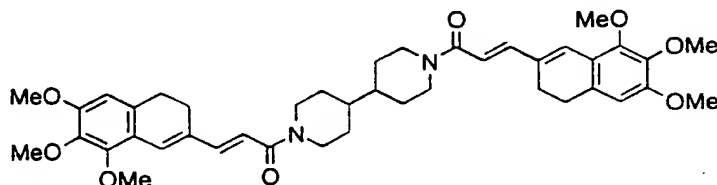
mL (0.36 mmol) を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。エタノール (10 mL) を加え減圧濃縮する操作を 2 回行い、標題化合物を淡黄色無定形粉末として得た。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 120°C) (アンモニウム塩 NH^+ プロトンは観測されなかった) δ :

1.20-1.45(m, 8H), 1.60-1.80(m, 4H), 1.95-2.40(m, 8H), 2.95-3.10(m, 4H),
2.10-3.60(m, 4H), 3.60-3.75(m, 4H), 3.72(s, 6H), 3.80-3.82(m, 4H),
3.82(s, 12H), 6.61(d, $J=14.6\text{Hz}$, 2H), 6.81(s, 4H), 6.86(d, $J=15.6\text{Hz}$, 2H),
6.98(dd, $J=15.6, 10.4\text{Hz}$, 2H), 7.26(dd, $J=14.6, 10.4\text{Hz}$, 2H).

実施例 25

1, 1'-ビス[(E)-3-(3, 4-ジヒドロ-6, 7, 8-トリメトキシ-2-ナフチル)-2-プロペノイル]-4, 4'-ビピペリジンの製造:



実施例 7 と同様の操作により、(E)-3-(3, 4-ジヒドロ-6, 7, 8-トリメトキシ-2-ナフチル)-2-プロペン酸 160 mg (0.55 mmol) と 4, 4'-ビピペリジン二塩酸塩 6.0 mg (0.25 mmol) から粗結晶を得た。得られた粗結晶をクロロホルム-ジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物 99 mg (収率 56%) を淡黄色結晶性粉末として得た。

融点: 253-256°C.

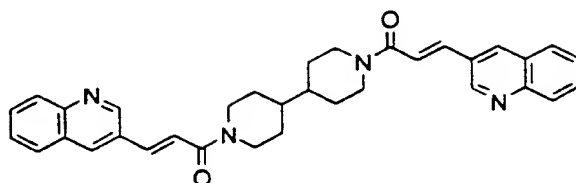
^1H NMR(DMSO- d_6 , 120°C) δ :

1.00-1.20(m, 4H), 1.40-1.50(m, 2H), 1.60-1.75(m, 4H), 2.50-3.00(m, 8H),
3.74(s, 6H), 3.81(s, 12H), 4.25-4.35(m, 8H), 6.51(d, $J=15.0\text{Hz}$, 2H),

6.63(s, 2H), 6.86(s, 2H), 7.24(d, J=15.0Hz, 2H).

実施例 26

1, 1'-ビス[(E)-3-(3-キノリル)-2-プロペノイル]-4, 4'-ビピペリジンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、(E)-3-(3-キノリル)-2-プロペン酸塩 194 mg (0.82 mmol) と 4, 4'-ビピペリジン二塩酸塩 91 mg (0.38 mmol) から粗結晶 92 mg (収率 46%) を得た。得られた粗結晶をクロロホルム-ジエチルエーテルに懸濁し、濾取することにより、標題化合物を無色結晶性粉末として得た。

融点: 270°C以上。

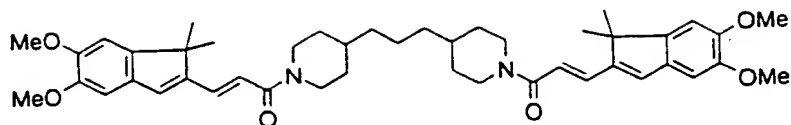
¹H NMR (CD₃OD-CDCl₃(1:5)) δ:

1.22-1.41(m, 4H), 1.44-1.58(m, 2H), 1.83-2.00(m, 4H),
2.73(br dd, J=12.5, 12.5Hz, 2H), 3.20(br dd, J=12.5, 12.5Hz, 2H),
4.30(br d, J=12.5Hz, 2H), 4.77(br d, J=12.5Hz, 2H),
7.24 (d, J=15.6Hz, 2H), 7.64(br dd, J=8.4, 6.7Hz, 2H),
7.77(d, J=15.6Hz, 2H), 7.79(br dd, J=8.4, 6.7Hz, 2H),
7.92 (br d, J=8.4Hz, 2H), 8.08(br d, J=8.4Hz, 2H),
8.36(s, 2H), 9.08(s, 2H).

実施例 27

1, 3-ビス[1-[(E)-3-(5, 6-ジメトキシ-1, 1-ジメチル-2-インデニル)-2-プロペノイル]-4-ピペリジニル]プロパンの製

造：



実施例 7 と同様の操作により、(E)-3-(5,6-ジメトキシ-1,1-ジメチル-2-インデニル)-2-プロペン酸 33 mg (0.12 mmol) と 1,3-ビス(4-ピペリジニル)プロパン 11 mg (0.053 mmol) から粗結晶を得た。得られた粗結晶をクロロホルム-ジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物 16 mg (収率 42%) を淡黄色結晶性粉末として得た。

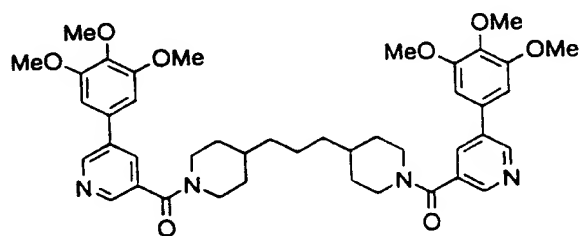
融点：192-194°C.

^1H NMR(DMSO- d_6 , 120°C) δ :

1.05-1.15(m, 4H), 1.20-1.30(m, 6H), 1.31(s, 12H), 1.45-1.60(m, 2H),
1.70-1.80(m, 4H), 2.80-3.00(m, 4H), 3.76(s, 6H), 3.82(s, 6H),
4.15-4.25(m, 4H), 6.67(d, $J=15.9\text{Hz}$, 2H), 6.99(s, 4H), 7.06(s, 2H),
7.27(d, $J=15.9\text{Hz}$, 2H).

実施例 28

1,3-ビス[1-{5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3-ピリジルカルボニル}-4-ピペリジニル]プロパンの製造：



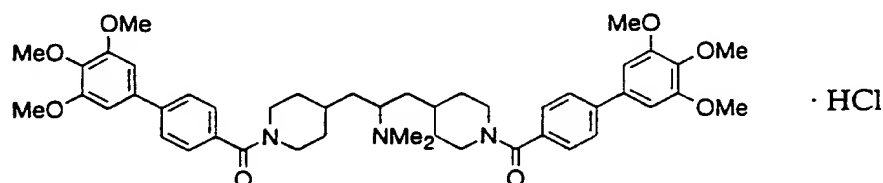
実施例 7 と同様の操作により、5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-3-ピリジンカルボン酸 34 mg (0.12 mmol) と 1, 3-ビス(4-ピペリジニル)プロパン 12 mg (0.055 mmol) から標題化合物 28 mg (収率 68%) を無色無定形粉末として得た。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 120°C) δ :

1.10-1.40(m, 10H), 1.49-1.64(m, 2H), 1.65-1.75(m, 4H), 2.92-3.02(m, 4H),
3.76(s, 6H), 3.88(s, 12H), 3.92-4.08(m, 4H), 6.97(s, 4H),
7.97(dd, $J=2.1, 2.1\text{ Hz}$, 2H), 8.49(d, $J=2.1\text{ Hz}$, 2H), 8.89(d, $J=2.1\text{ Hz}$, 2H).

実施例 29

1, 3-ビス[1-[4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル]-4-ピペリジニル]-2-(ジメチルアミノ)プロパン塩酸塩の製造:



参考例 4 に示した操作で合成した 1, 3-ビス(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-2-(ジメチルアミノ)プロパン 132 mg (0.29 mmol) の酢酸エチル (0.5 mL) 溶液に 4 規定塩化水素酢酸エチル溶液 1 mL (4 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、1, 3-ビス(4-ピペリジニル)-2-(ジメチルアミノ)プロパン三塩酸塩の粗結晶を得た。

実施例 7 と同様の操作により、4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸 167 mg (0.58 mmol) と上記の操作で合成した 1, 3-ビス(4-ピペリジニル)-2-(ジメチルアミノ)プロパン三塩酸塩の粗結晶から 1, 3-

ビス〔1-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-4-ピペリジニル〕-2-(ジメチルアミノ)プロパン 189 mg (収率 82%) を無色油状物として得た。

1, 3-ビス〔1-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-4-ピペリジニル〕-2-(ジメチルアミノ)プロパン 189 mg (0.24 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に濃塩酸 0.060 mL (0.72 mmol) を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。エタノール (10 mL) を加え減圧濃縮する操作を 2 回行い、標題化合物を淡黄色無定形粉末として得た。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 120°C) (アンモニウム塩 NH^+ プロトンは観測されなかった) δ :

1.15-1.25(m, 4H), 1.40-1.50(m, 2H), 1.70-1.85(m, 8H), 2.69(s, 6H),

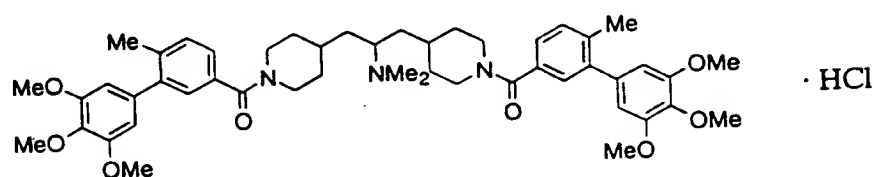
2.70-3.10(m, 4H), 3.20(m, 1H), 3.76(s, 6H), 3.87(s, 12H),

4.00-4.10(m, 4H), 6.92(s, 4H), 7.41(d, $J=8.3\text{Hz}$, 4H),

7.68(d, $J=8.3\text{Hz}$, 4H).

実施例 30

1, 3-ビス〔1-〔4-メチル-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-4-ピペリジニル〕-2-(ジメチルアミノ)プロパン塩酸塩の製造:



参考例 4 に示した操作で合成した 1, 3-ビス(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-2-(ジメチルアミノ)プロパン 84 mg (0.19 mmol) の酢酸エチル (0.5 mL) 溶液に 4 規定塩化水素酢酸エチル溶

液 1 mL (4 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、1, 3-ビス(4-ピペリジニル)-2-(ジメチルアミノ)プロパン三塩酸塩の粗結晶を得た。

実施例 7 と同様の操作により、4-メチル-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸 112 mg (0.37 mmol) と上記の操作で合成した 1, 3-ビス(4-ピペリジニル)-2-(ジメチルアミノ)プロパン三塩酸塩の粗結晶から 1, 3-ビス[1-[4-メチル-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル]-4-ピペリジニル]-2-(ジメチルアミノ)プロパン 53 mg (収率 35%) を無色油状物として得た。

1, 3-ビス[1-[4-メチル-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル]-4-ピペリジニル]-2-(ジメチルアミノ)プロパン 53 mg (0.064 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に濃塩酸 0.020 mL (0.24 mmol) を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。エタノール (10 mL) を加え減圧濃縮する操作を 2 回行い、標題化合物を淡黄色無定形粉末として得た。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 120°C) (アンモニウム塩 NH^+ プロトンは観測されなかった) δ :

1.10-1.25(m, 4H), 1.41-1.45(m, 2H), 1.65-1.80(m, 8H), 2.28(s, 6H),

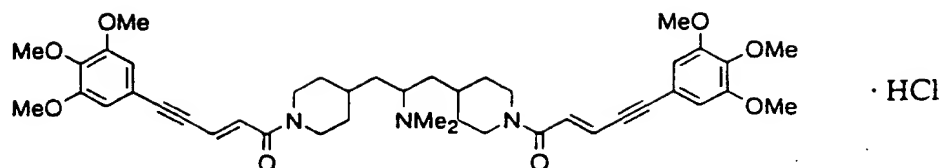
2.67(br s, 6H), 2.80-3.00(m, 4H), 3.25(m, 1H), 3.76(s, 6H),

3.80(s, 12H), 4.00-4.10(m, 4H), 6.57(s, 4H), 7.18(d, $J=1.7\text{Hz}$, 2H),

7.23(dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 2H), 7.31(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H).

実施例 31

1, 3-ビス[1-[(E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-ペンテン-4-イノイル]-4-ピペリジニル]-2-(ジメチルアミノ)プロパン塩酸塩の製造:



参考例 4 に示した操作で合成した 1, 3-ビス (1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル) -2-(ジメチルアミノ) プロパン 135 mg (0.30 mmol) の酢酸エチル (0.5 mL) 溶液に 4 規定塩化水素酢酸エチル溶液 1 mL (4 mmol) を加え、室温で 30 分間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、1, 3-ビス (4-ピペリジニル) -2-(ジメチルアミノ) プロパン三塩酸塩の粗結晶を得た。

実施例 7 と同様の操作により、(E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-ペンテン-4-イノール 157 mg (0.60 mmol) と上記の操作で合成した 1, 3-ビス (4-ピペリジニル) -2-(ジメチルアミノ) プロパン三塩酸塩の粗結晶から 1, 3-ビス [1-[(E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-ペンテン-4-イノイル]-4-ピペリジニル]-2-(ジメチルアミノ) プロパン 104 mg (収率 47%) を無色油状物として得た。

1, 3-ビス [1-[(E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-ペンテン-4-イノイル]-4-ピペリジニル]-2-(ジメチルアミノ) プロパン 104 mg (0.14 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に濃塩酸 0.035 mL (0.42 mmol) を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。エタノール (10 mL) を加え減圧濃縮する操作を 2 回行い、標題化合物を淡黄色無定形粉末として得た。

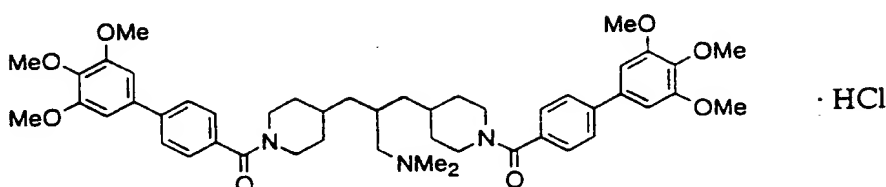
^1H NMR(DMSO- d_6 , 120°C) (アンモニウム塩 NH_4^+ プロトンは観測されなかった) δ :

1.00-1.20(m, 4H), 1.40-1.50(m, 2H), 1.70-1.80(m, 8H), 2.68(s, 6H).

2. 80-3. 00(m, 4H), 3. 25(m, 1H), 3. 74(s, 6H), 3. 80(s, 12H),
 4. 15-4. 25(m, 4H), 6. 73(d, J=15. 4Hz, 2H), 6. 77(s, 4H),
 6. 99(d, J=15. 4Hz, 2H).

実施例 3 2

1, 3-ビス〔1-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-4-ピペリジニル〕-2-〔(ジメチルアミノ)メチル〕プロパン塩酸塩の製造:



参考例 5 に示した操作で合成した 1, 3-ビス(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-2-〔(ジメチルアミノ)メチル〕プロパン 67 mg (0. 14 mmol) の酢酸エチル (0. 5 mL) 溶液に 4 規定塩化水素酢酸エチル溶液 1 mL (4 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、1, 3-ビス-(4-ピペリジニル)-2-〔(ジメチルアミノ)メチル〕プロパン三塩酸塩の粗結晶を得た。

実施例 7 と同様の操作により、4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸 157 mg (0. 60 mmol) と上記の操作で合成した 1, 3-ビス(4-ピペリジニル)-2-〔(ジメチルアミノ)メチル〕プロパン三塩酸塩の粗結晶から 1, 3-ビス〔1-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-4-ピペリジニル〕-2-〔(ジメチルアミノ)メチル〕プロパン 62 mg (収率 54%) を無色油状物として得た。

1, 3-ビス〔1-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-4-ピペリジニル〕-2-〔(ジメチルアミノ)メチル〕プロパン 62 mg のエタノール (5 mL) 溶液に濃塩酸 0. 020 mL (0. 24 mmol) を加えた後、

反応混合物を減圧濃縮した。エタノール（10 mL）を加え減圧濃縮する操作を2回行い、標題化合物を淡黄色無定形粉末として得た。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 120°C) (アンモニウム塩 NH^+ プロトンは観測されなかった) δ :

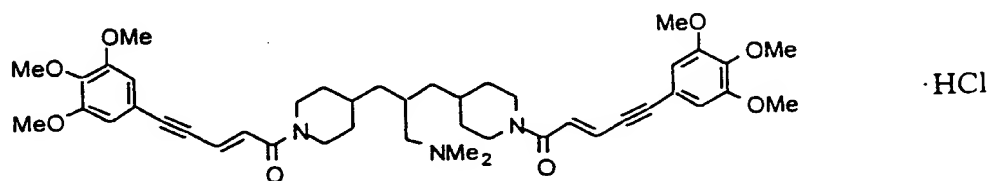
1.00-1.45(m, 8H), 1.65-1.75(m, 7H), 2.74(s, 6H), 2.80-3.00(m, 6H),

3.75(s, 6H), 3.87(s, 12H), 4.00-4.10(m, 4H), 6.92(s, 4H),

7.41(d, $J=8.3\text{Hz}$, 4H), 7.68(d, $J=8.3\text{Hz}$, 4H).

実施例 3 3

1, 3-ビス〔1-〔(E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-ペンテン-4-イノイル〕-4-ピペリジニル〕-2-〔(ジメチルアミノ)メチル〕プロパン塩酸塩の製造:



参考例 5 に示した操作で合成した 1, 3-ビス(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-2-〔(ジメチルアミノ)メチル〕プロパン 92 mg (0.20 mmol) の酢酸エチル (0.5 mL) 溶液に 4 規定塩化水素酢酸エチル溶液 1 mL (4 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、1, 3-ビス(4-ピペリジニル)-2-〔(ジメチルアミノ)メチル〕プロパン三塩酸塩の粗結晶を得た。

実施例 7 と同様の操作により、(E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-ペンテン-4-イン酸 105 mg (0.40 mmol) と上記の操作で合成した 1, 3-ビス(4-ピペリジニル)-2-〔(ジメチルアミノ)メチル〕プロパン三塩酸塩の粗結晶から 1, 3-ビス〔1-〔(E)-5-(3, 4, 5-

ートリメトキシフェニル) - 2 - ペンテン - 4 - イノイル] - 4 - ピペリジニル] - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル]プロパン 46 mg (収率 31%) を淡黄色油状物として得た。

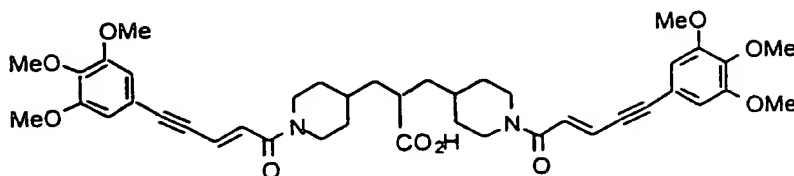
1, 3 - ビス [1 - [(E) - 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - ペンテン - 4 - イノイル] - 4 - ピペリジニル] - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル]プロパン 46 mg (0.061 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に濃塩酸 0.020 mL (0.24 mmol) を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。エタノール (10 mL) を加え減圧濃縮する操作を 2 回行い、標題化合物を淡黄色無定形粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 120°C) (アンモニウム塩 NH⁺プロトンは観測されなかった) δ :

1.20-1.40(m, 8H), 1.60-1.80(m, 7H), 2.75(s, 6H), 2.80-3.00(m, 6H),
3.74(s, 6H), 3.80(s, 12H), 4.10-4.20(m, 4H), 6.72(d, J=15.4Hz, 2H),
6.77(s, 4H), 6.98(d, J=15.4Hz, 2H).

実施例 34

1, 3 - ビス [1 - [(E) - 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - ペンテン - 4 - イノイル] - 4 - ピペリジニル] - 2 - プロパンカルボン酸の製造 :



実施例 7 と同様の操作により、(E) - 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - ペンテン - 4 - イノール 116 mg (0.44 mmol) と参考例 3 に示した操作で合成した 2, 2 - ビス [(4 - ピペリジニル)メチル]酢酸メチル二塩

酸塩 70 mg (0.21 mmol) から 1, 3-ビス〔1-〔(E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-ペンテン-4-イノイル〕-4-ピペリジニル〕-2-プロパンカルボン酸メチル 136 mg (収率 88%) を無色油状物として得た。

上記の操作で合成した 1, 3-ビス〔1-〔(E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-ペンテン-4-イノイル〕-4-ピペリジニル〕-2-プロパンカルボン酸メチル 136 mg (0.18 mmol) のメタノール (2 mL) 溶液に 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 2 mL (10 mmol) を加え、65°C の浴内で 1 時間撹拌した。反応混合物に 1 規定塩酸を加え、塩酸酸性とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮した。得られた粗油状物をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィーで精製することにより、標題化合物 46 mg (収率 35%) を淡黄色無定形粉末として得た。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 120°C) (カルボキシル基 OH プロトンは観測されなかった) δ :

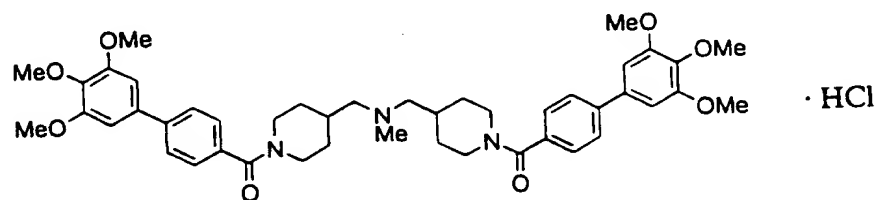
1.00-1.90(m, 14H), 2.40-3.00(m, 5H), 3.74(s, 6H), 3.80(s, 12H),

4.10-4.20(m, 4H), 6.71(d, $J=15.4\text{Hz}$, 2H), 6.78(s, 4H),

6.97(d, $J=15.4\text{Hz}$, 2H).

実施例 35

N, N-ビス〔〔1-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-4-ピペリジニル〕メチル〕メチルアミン塩酸塩の製造 :



実施例 7 と同様の操作により、4 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) 安息香酸 126 mg (0.44 mmol) と参考例 6 に示した操作で合成した N, N - ビス [(4 - ピペリジニル) メチル] メチルアミン三塩酸塩 67 mg (0.20 mmol) から N, N - ビス [[1 - {4 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ベンゾイル} - 4 - ピペリジニル] メチル] メチルアミン 144 mg (収率 94%) を無色油状物として得た。

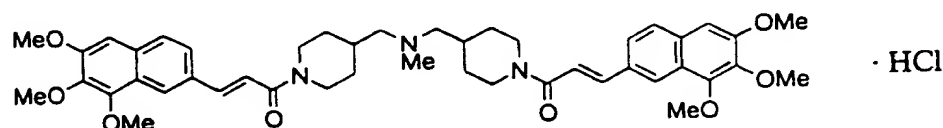
N, N - ビス [[1 - {4 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ベンゾイル} - 4 - ピペリジニル] メチル] メチルアミン 142 mg (0.18 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に濃塩酸 0.045 mL (0.54 mmol) を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。エタノール (10 mL) を加え減圧濃縮する操作を 2 回行い、標題化合物を無色無定形粉末として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 120°C) (アンモニウム塩 NH^+ プロトンは観測されなかった) δ :

- 1.35-1.40 (m, 4H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.70-3.30 (m, 11H),
3.75 (s, 6H), 3.86 (s, 12H), 4.00-4.15 (m, 4H), 6.91 (s, 4H),
7.41 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 4H), 7.67 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 4H).

実施例 36

N, N - ビス [[1 - { (E) - 3 - (6, 7, 8 - トリメトキシ - 2 - ナフトル) - 2 - プロペノイル} - 4 - ピペリジニル] メチル] メチルアミン塩酸塩の製造 :



実施例 7 と同様の操作により、(E) - 3 - (6, 7, 8 - トリメトキシ - 2

－ナフチル)－2－プロペン酸 50 mg (0.17 mmol) と参考例 6 に示した操作で合成した N, N－ビス〔(4－ピペリジニル)メチル〕メチルアミン三塩酸塩 29 mg (0.086 mmol) から N, N－ビス〔〔1－〔(E)－3－(6, 7, 8－トリメトキシ－2－ナフチル)－2－プロペノイル〕－4－ピペリジニル〕メチル〕メチルアミン 57 mg (収率 87%) を無色油状物として得た。

N, N－ビス〔〔1－〔(E)－3－(6, 7, 8－トリメトキシ－2－ナフチル)－2－プロペノイル〕－4－ピペリジニル〕メチル〕メチルアミン 57 mg (0.074 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に濃塩酸 0.020 mL (0.24 mmol) を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。エタノール (10 mL) を加え減圧濃縮する操作を 2 回行い、標題化合物を淡黄色無定形粉末として得た。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 120°C) (アンモニウム塩 NH^+ プロトンは観測されなかった) δ :

1.20-1.32(m, 4H), 1.80-2.15(m, 6H), 2.70-3.10(m, 8H), 2.78(br s, 3H),

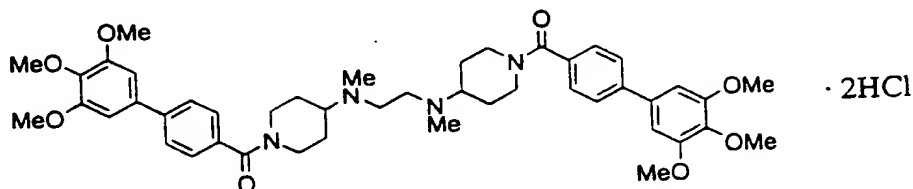
3.88(s, 6H), 3.93(s, 6H), 4.00(s, 6H), 4.25-4.37(m, 4H),

7.13(d, $J=15.4\text{Hz}$, 2H), 7.14(s, 2H), 7.58(d, $J=15.4\text{Hz}$, 2H),

7.71(dd, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$, 2H), 7.74(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.04(br s, 2H).

実施例 37

N, N'－ビス〔1－〔4－(3, 4, 5－トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕－4－ピペリジニル〕－N, N'－ジメチルエチレンジアミン二塩酸塩の製造:



実施例 1 と同様の操作により、4－(3, 4, 5－トリメトキシフェニル)安息香酸 173 mg (0.60 mmol) と参考例 7 に示した操作で合成した N, N'－

ビス(4-ピペリジニル)-N, N'-ジメチルエチレンジアミン四塩酸塩 92 mg (0.23 mmol) から N, N'-ビス[1-[4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル]-4-ピペリジニル]-N, N'-ジメチルエチレンジアミン 159 mg (収率 87%) を無色油状物として得た。

N, N'-ビス[1-[4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル]-4-ピペリジニル]-N, N'-ジメチルエチレンジアミン 60 mg (0.076 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に濃塩酸 0.030 mL (0.36 mmol) を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。濃縮残渣をジエチルエーテルに懸濁し、濾取することにより、標題化合物を無色結晶性粉末として得た。

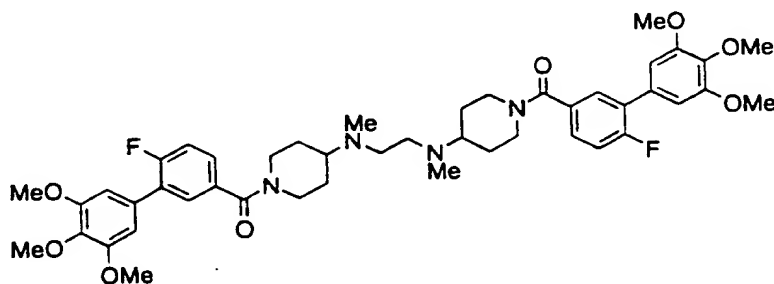
融点: 263°C (分解)。

¹H NMR (標題化合物の遊離塩基のデータ) (DMSO-d₆, 120°C) δ:

1.37-1.50(m, 4H), 1.72-1.80(m, 4H), 2.26(s, 6H), 2.55(s, 4H),
2.59-2.69(m, 2H), 2.85-2.99(m, 4H), 3.77(s, 6H), 3.88(s, 12H),
4.04-4.15(m, 4H), 6.93(s, 4H), 7.43(d, J=8.5Hz, 4H),
7.68(d, J=8.5Hz, 4H)。

実施例 38

N, N'-ビス[1-[4-フルオロ-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル]-4-ピペリジニル]-N, N'-ジメチルエチレンジアミンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、4-フルオロ-3-(3, 4, 5-トリメトキシ

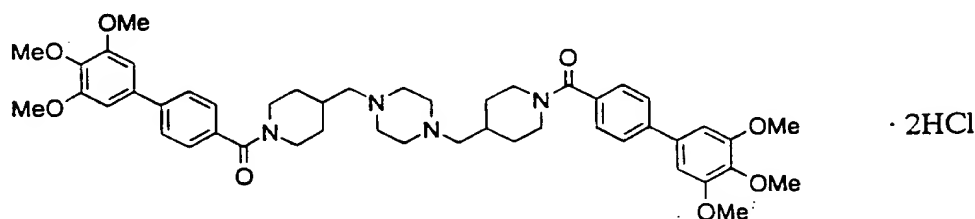
シフェニル)安息香酸 59 mg (0.18 mmol) と参考例 7 に示した操作で合成した N, N' -ビス(4-ピペリジニル)-N, N' -ジメチルエチレンジアミン四塩酸塩 29 mg (0.072 mmol) から標題化合物 49 mg (収率 83%) を無色無定形粉末として得た。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 120°C) δ :

- 1.36-1.49(m, 4H), 1.69-1.78(m, 4H), 2.31(s, 6H), 2.52(s, 4H),
 2.57-2.66(m, 2H), 2.86-2.99(m, 4H), 3.76(s, 6H), 3.83(s, 12H),
 4.00-4.13(m, 4H), 6.82(s, 4H), 7.27(dd, $J=8.5$, $^3J_{\text{HF}}=10.9\text{Hz}$, 2H),
 7.35(ddd, $J=8.5$, 2.3, $^4J_{\text{HF}}=4.9\text{Hz}$, 2H), 7.50(dd, $J=2.3$, $^4J_{\text{HF}}=7.6\text{Hz}$, 2H).

実施例 39

1, 4-ビス〔〔1-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-4-ピペリジニル〕メチル〕ピペラジン二塩酸塩の製造:



実施例 7 と同様の操作により、4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸 91 mg (0.31 mmol) と参考例 8 に示した操作で合成した 1, 4-ビス〔(4-ピペリジニル)メチル〕ピペラジン四塩酸塩 64 mg (0.15 mmol) から 1, 4-ビス〔〔1-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-4-ピペリジニル〕メチル〕ピペラジン 101 mg (収率 82%) を無色油状物として得た。

1, 4-ビス〔〔1-〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-4-ピペリジニル〕メチル〕ピペラジン 100 mg (0.12 mmol) のエタ

ノール (5 mL) 溶液に濃塩酸 0.050 mL (0.60 mmol) を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。エタノール (10 mL) を加え減圧濃縮する操作を 2 回行った後、得られた濃縮残渣をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物を無色針状晶として得た。

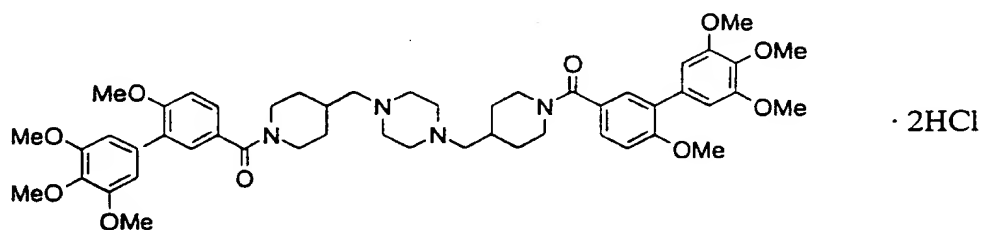
融点: 261–263°C.

^1H NMR(DMSO- d_6 , 120°C) (アンモニウム塩 NH^+ プロトンは観測されなかった) δ :

1.15–1.35(m, 4H), 1.80–1.90(m, 4H), 1.97–2.10(m, 2H), 2.70–2.80(m, 4H),
2.80–3.40(m, 12H), 3.75(s, 6H), 3.86(s, 12H), 3.95–4.10(m, 4H),
6.92(s, 4H), 7.41(d, $J=8.2\text{Hz}$, 4H), 7.68(d, $J=8.2\text{Hz}$, 4H).

実施例 40

1, 4-ビス〔〔1-〔4-メトキシ-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-4-ピペリジニル〕メチル〕ピペラジン二塩酸塩の製造:



実施例 7 と同様の操作により、4-メトキシ-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸 100 mg (0.35 mmol) と参考例 8 に示した操作で合成した 1, 4-ビス〔(4-ピペリジニル)メチル〕ピペラジン四塩酸塩 63 mg (0.15 mmol) から 1, 4-ビス〔〔1-〔4-メトキシ-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-4-ピペリジニル〕メチル〕ピペラジン 81 mg (収率 61%) を無色油状物として得た。

1, 4-ビス〔〔1-〔4-メトキシ-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-4-ピペリジニル〕メチル〕ピペラジン 80 mg (0.090 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に濃塩酸 0.040 mL (0.48

mmol) を加えた後、反応混合物を減圧濃縮した。エタノール (10 mL) を加え減圧濃縮する操作を2回行った後、得られた濃縮残渣をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物を無色針状晶として得た。

融点: 251 – 253 °C.

^1H NMR(DMSO- d_6 , 120°C) (アンモニウム塩 NH^+ プロトンは観測されなかった) δ :

1.10-1.30(m, 4H), 1.75-1.85(m, 4H), 1.95-2.05(m, 2H), 2.55-3.40(m, 16H),

3.75(s, 6H), 3.81(s, 12H), 3.82(s, 6H), 4.00-4.15(m, 4H),

6.75(s, 4H), 7.11(d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.30(d, $J=2.1\text{Hz}$, 2H),

7.33(dd, $J=8.2, 2.1\text{Hz}$, 2H).

上記で得られた本発明化合物を表1～表10に示す。

表 1

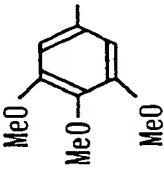
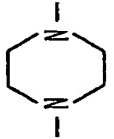
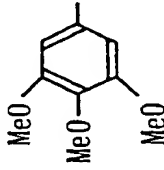
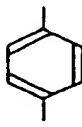
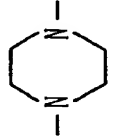
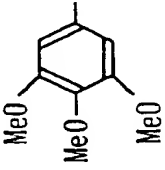
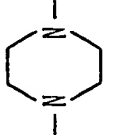
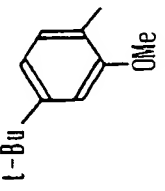
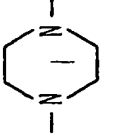
No	A	Z	$\begin{array}{c} \text{B} - \\ \diagup \quad \diagdown \\ (\text{CH}_2)_m \quad (\text{CH}_2)_n \\ \diagdown \quad \diagup \\ -\text{N}- \end{array}$	Y	X
1		$-(\text{CH}=\text{CH})_2-$		単結合	$-(\text{CH}_2)_2-$
2				単結合	$-(\text{CH}_2)_2-$
3		$-(\text{CH}=\text{CH})_2-$		単結合	$-(\text{CH}_2)_3-$
4		$-(\text{CH}=\text{CH})_2-$		単結合	$-(\text{CH}_2)_3-$

表 2

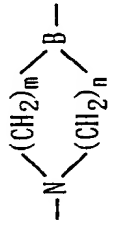
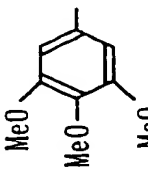
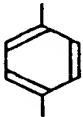
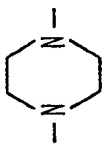
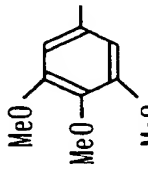
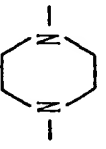
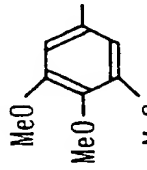
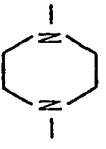
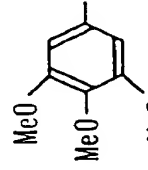
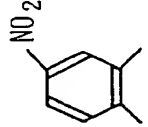
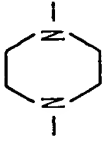
No	A	Z		Y	X
5				単結合	$-(CH_2)_3-$
6		$-C \equiv C-CH=CH-$		単結合	$-(CH_2)_3-$
7		$-C \equiv C-$		単結合	$-(CH_2)_3-$
8				単結合	$-(CH_2)_3-$

表 4

No	A	Z	$\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \\ \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \\ \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \\ \text{---} \text{B} \text{---} \end{array}$	Y	X
13		$\text{---}(\text{CH}=\text{CH})_2\text{---}$		単結合	$\text{---}(\text{CH}_2)_8\text{---}$
14				$\text{---CH}_2\text{---}$	
15		$\text{---}(\text{CH}=\text{CH})_2\text{---}$		$\text{---CH}_2\text{---}$	
16				$\text{---CH}_2\text{---}$	

表 5

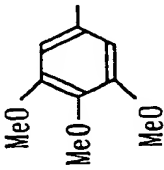
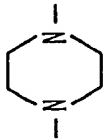
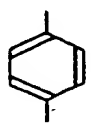
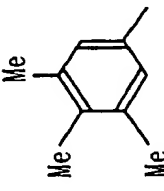
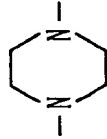
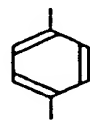
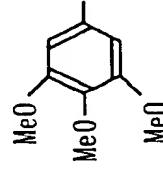
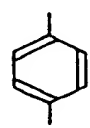
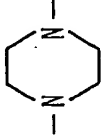
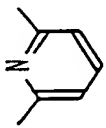
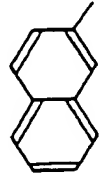
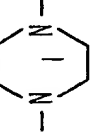
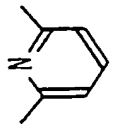
No	A	Z	$\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \\ \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \\ \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \\ \text{---} \text{N} \text{---} \end{array}$	Y	X
17		$\text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} \text{CH} = \text{CH} \text{---}$		$\text{---} \text{CH}_2 \text{---}$	
18		$\text{---} (\text{CH} = \text{CH})_2 \text{---}$		$\text{---} \text{CH}_2 \text{---}$	
19				$\text{---} \text{CH}_2 \text{---}$	
20		$\text{---} \text{CH} = \text{CH} \text{---}$		$\text{---} \text{CH}_2 \text{---}$	

表 6

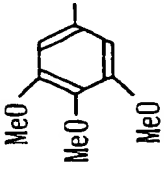
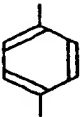
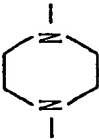
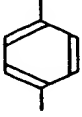
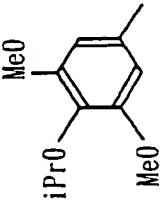
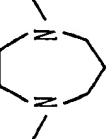
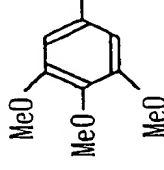
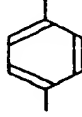
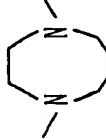
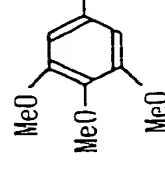
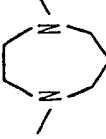
No	A	Z	$\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \\ \diagup \quad \diagdown \\ (\text{CH}_2)_m \quad (\text{CH}_2)_n \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{B} \text{---} \end{array}$	Y	X
21				単結合	
22		$\text{---}(\text{CH}=\text{CH})_2\text{---}$		単結合	$\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---}$
23				単結合	$\text{---}(\text{CH}_2)_3\text{---}$
24		$\text{---}(\text{CH}=\text{CH})_2\text{---}$		単結合	$\text{---}(\text{CH}_2)_8\text{---}$

表 7

No	A	Z	$\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \\ \text{---} \text{B} \text{---} \\ \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \\ \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \end{array}$	Y	X
25		---CH=CH---		単結合	単結合
26		---CH=CH---		単結合	単結合
27		---CH=CH---		単結合	$\text{---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$
28				単結合	$\text{---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$

表 8

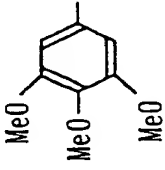
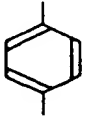
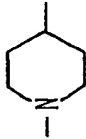
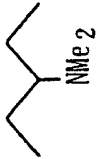
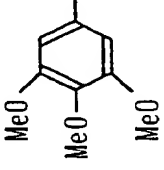
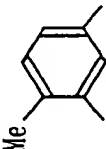
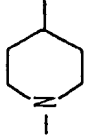
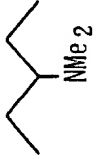
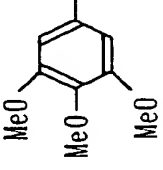
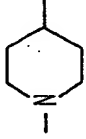
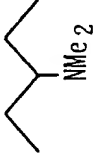
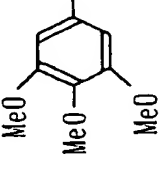
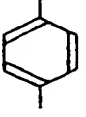
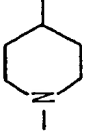
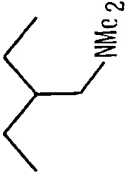
No	A	Z	$\begin{array}{c} \text{---N---} \\ \diagup \quad \diagdown \\ (\text{CH}_2)_m \quad (\text{CH}_2)_n \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{B---} \end{array}$	Y	X
29				単結合	
30				単結合	
31		$\text{---C}\equiv\text{C---CH=CH---}$		単結合	
32				単結合	

表 9

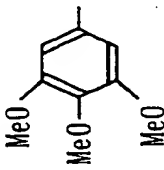
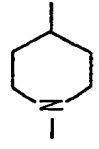
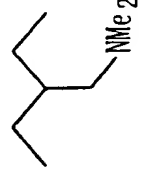
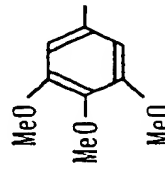
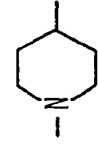
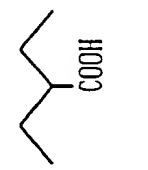
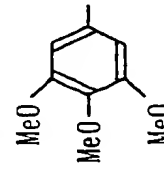
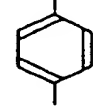
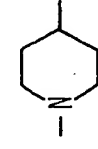
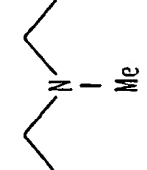
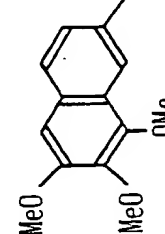
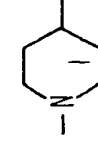
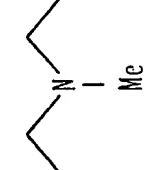
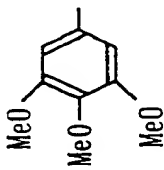
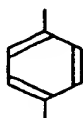
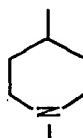
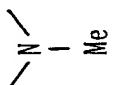
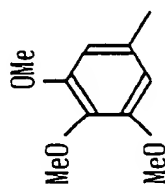
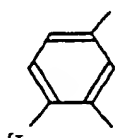
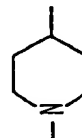
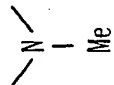
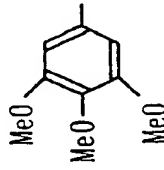
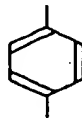
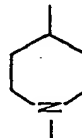
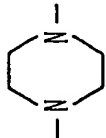
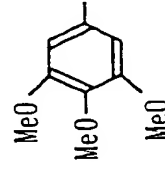
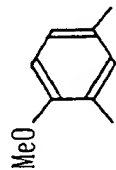
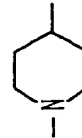
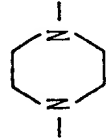
No	A	Z	$\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \\ \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \\ \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \\ \text{---} \text{B} \text{---} \end{array}$	Y	X
33		$\text{---C}\equiv\text{C---CH=CH---}$		単結合	
34		$\text{---C}\equiv\text{C---CH=CH---}$		単結合	
35				単結合	
36		---CH=CH---		単結合	

表 10

No	A	Z	$\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \\ \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{B} \text{---} \\ \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \end{array}$	Y	X
37					$\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---}$
38					$\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---}$
39				$\text{---CH}_2\text{---}$	
40				$\text{---CH}_2\text{---}$	

試験例 1

IgE抗体産生抑制作用の評価

マウス (Balb/C, 雄性、8週令) から脾臓を摘出し、0.3% BSA / HBSS 中で細切後、200 mesh スクリーンを用い単個細胞とし、更に 0.75% 塩化アンモニウム - 17mM Tris 溶液により溶血させ、RPMI 1640 培地 / 25mM HEPES / 0.3% BSA を用いて脾臓細胞浮遊液 (1×10^7 / mL) を調製した。ラット抗マウス Thy-1, 2 モノクローナル抗体 (Cedarlane 社製) と 4°C にて 1 時間反応後、遠心し、沈渣細胞を再度浮遊させた (1×10^7 / mL, RPMI / HEPES / BSA)。次に低細胞毒性ウサギ補体 (Cedarlane 社製) と 37°C にて 1 時間反応させた後、lympholyte M (Cedarlane 社製) を用いた比重遠心法により死細胞を除去し、生細胞として B 細胞分画を得た。

96 穴プレートを用い、B 細胞 (10^5 / 0.2 mL / well) を LPS (E. coli 026:B6, DIFCO 社製) と共に 1 日培養した後、マウス IL-4 (Genzyme 社製) を添加し、更に 7 日間培養した。

薬物は培養初日に添加し、培養後、培養上清中の IgE 量を ELISA 法にて測定することにより、薬物の IgE 抗体産生抑制作用を算定した。薬物濃度 10^{-6} M での阻害活性を表 11 に示した。

表 1 1

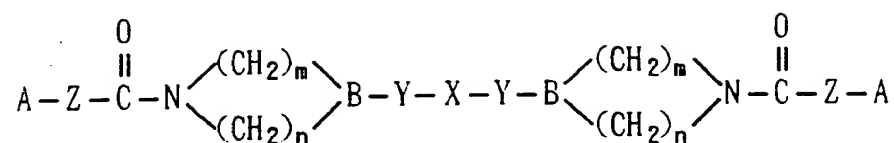
化合物（実施例No.）	I g E 抗体産生抑制作用（％）
3	100
5	95
6	95
12	90
13	95
16	65
20	75
23	85
27	100
30	100
33	100
36	60
37	100
40	75

産業上の利用可能性

本発明の環状アミド化合物（1）は、I g E 抗体産生抑制作用を有するので、I g E が関与する免疫疾患、例えば喘息等の各種アレルギー疾患の予防、治療用の医薬として有用である。

請 求 の 範 囲

1. 次の一般式 (1)



(1)

(式中、Aは置換基を有していてもよい脂肪族環状化合物、置換基を有していてもよい芳香族化合物又は置換基を有していてもよい複素環化合物の残基を示し；

Xは単結合；置換基を有していてもよい低級アルキレン基；置換基を有していてもよい脂肪族環状化合物、置換基を有していてもよい芳香族化合物若しくは置換基を有していてもよい複素環化合物の2価残基；置換基を有していてもよいイミノ基；硫黄原子又は酸素原子を示し；

Yは単結合、低級アルキレン基、イミノ基又は低級アルキルイミノ基を示し；

Zは基-CH=CH-、-C≡C-、-(CH=CH)₂-、-C≡C-CH=CH-、-CH=CH-C≡C-、又は置換基を有していてもよいベンゼン、ピリジン、ピリミジン若しくはピラジンの2価残基を示し；

Bは窒素原子又は=CH-を示し；

m及びnは同一又は異なって、1乃至4の整数を示す)

で表される化合物、その塩又はその溶媒和物。

2. Aが、水酸基、ハロゲン原子、1乃至3個のハロゲン原子で置換されていて、もよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基及び低級アルキルチオ基から選ばれる1個乃至3個の置換基で置換されていて、もよいインデニル、フェニル、ナフチル、ジヒドロナフチル、インドリル、イソインドリル、ピリジル、キノリル又はイソキノリル基である請求項1記載の化合物、その塩又はその溶媒和物。

3. Xがハロゲン原子、水酸基、アミノ基、モノアルキルアミノ基若しくはジアルキルアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ニトロ基、シアノ基及びアラルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルキレン基；又は低級アルキル基で置換されていてもよいイミノ基である請求項1記載の化合物、その塩又はその溶媒和物。

4. Xがハロゲン原子、水酸基、アミノ基、モノアルキルアミノ基若しくはジアルキルアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ニトロ基、シアノ基及びアラルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい炭素数5乃至8のシクロアルカンの2価残基である請求項1記載の化合物、その塩又はその溶媒和物。

5. Xがハロゲン原子、水酸基、アミノ基、モノアルキルアミノ基若しくはジアルキルアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ニトロ基、シアノ基及びアラルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニレン基である請求項1記載の化合物、その塩又はその溶媒和物。

6. Xがハロゲン原子、水酸基、アミノ基、モノアルキルアミノ基若しくはジアルキルアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ニトロ基、シアノ基及びアラルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいピリジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン又はホモピペラジンの2価残基である請求項1記載の化合物、その塩又はその溶媒和物。

7. 請求項1～6のいずれか1項記載の化合物、その塩又はこれらの溶媒和物を有効成分とする医薬。

8. IgE抗体産生抑制剤である請求項7記載の医薬。
9. アレルギー性免疫疾患の予防、治療剤である請求項7又は8記載の医薬。
10. 喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、炎症性大腸疾患、接触性皮膚疾患又はアレルギー性眼疾患の予防、治療剤である請求項7～9のいずれか1項記載の医薬。
11. 請求項1～6のいずれか1項記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。
12. 請求項1～6のいずれか1項記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の医薬としての使用。
13. 医薬が、アレルギー性免疫疾患の予防、治療剤である請求項12記載の使用。
14. 医薬が、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、炎症性大腸疾患、接触性皮膚疾患又はアレルギー性眼疾患の予防、治療剤である請求項12記載の使用。
15. 請求項1～6のいずれか1項記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を投与することを特徴とするアレルギー性免疫疾患の処置方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00659

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁶ C07D211/26, 211/34, 211/58, 213/36, 213/70, 243/08, C07D295/185, 295/192, 401/06, A61K31/445, 31/495, 31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁶ C07D211/26, 211/34, 211/58, 213/36, 213/70, 243/08, C07D295/185, 295/192, 401/06, A61K31/445, 31/495, 31/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 4-129790, A (Ricoh Co., Ltd.), 30 April, 1992 (30. 04. 92) (Family: none)	1-6
A		7-14
X	Chantrapromma, K. et al., "TOTAL SYNTHESIS OF KUKOAMINE A, AN ANTIHYPERTENSIVE CONSTITUENT LYCIUM CHINENSE", TETRAHEDRON LETTERS, <u>22</u> (1), 23-4(1981)	1, 3-6
A		2, 7-14
A	JP, 9-143075, A (Kowa Co., Ltd.), 3 June, 1997 (03. 06. 97) & EP, 774257, A & US, 5723465, A	1-14
A	JP, 61-186374, A (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.) & EP, 182349, A & US, 4692448, A	1-14
A	JP, 59-176265, A (Boehringer Ingelheim Ltd.) & EP, 122488, A & AU, 8425891, A & DK, 8401078, A & FI, 8401081, A	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search
11 May, 1999 (11. 05. 99)

Date of mailing of the international search report
25 May, 1999 (25. 05. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer:

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00659

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

It pertains to "methods for treatment of the human body by surgery or therapy" as specified in Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ C07D211/26, 211/34, 211/58, 213/36, 213/70, 243/08,
C07D295/185, 295/192, 401/06,
A61K31/445, 31/495, 31/55

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ C07D211/26, 211/34, 211/58, 213/36, 213/70, 243/08,
C07D295/185, 295/192, 401/06,
A61K31/445, 31/495, 31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 4-129790, A (リコー株式会社), 30. 4月. 1992 (30. 04. 92)	1-6
A	ファミリーなし	7-14
X	Chantrapromma, K. et al. "TOTAL SYNTHESIS OF KUKOAMINE A, AN ANTIHYPERTENSIVE CONSTITUENT LYCIUM CHINENSE", TETRAHEDRON LETTERS, 22(1), 23-4(1981)	1, 3-6
A		2, 7-14
A	J P, 9-143075, A (興和株式会社), 03. 6月. 1997 (03. 06. 97) & EP, 774257, A & US, 5723465, A	1-14

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 05. 99

国際調査報告の発送日

25.05.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

星 里子 紹 英 印

4 P 8217

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 61-186374, A (ベーリンガー インゲルハイム ファーマソウテイカルズ インコーポレーテッド) &EP, 182349, A &US, 4692448, A	1-14
A	J P, 59-176265, A (ベーリンガー・インゲルハイム・ リミテッド) &EP, 122488, A &AU, 8425891, A &DK, 8401078, A &FI, 8401081, A	1-14

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
PCT規則39.1(iv)に規定される「手術又は治療による人体の処置方法」に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。